

UNIVERSITÉ DU QUÉBEC À MONTRÉAL

ÉTUDE DES SCORES DE PROPENSION GÉNÉRALISÉS POUR DES
TRAITEMENTS AVEC COMPOSANTES MULTIPLES :
IMPACT DE L'UTILISATION DE THÉRAPIE POUR L'ASTHME
CHEZ LA MÈRE SUR DES ISSUES PÉRINATALES

MÉMOIRE
PRÉSENTÉ
COMME EXIGENCE PARTIELLE
DE LA MAÎTRISE EN MATHÉMATIQUES
CONCENTRATION STATISTIQUE

PAR
MARIIA VOLODYMY SAMOILENKO

AVRIL 2015

UNIVERSITÉ DU QUÉBEC À MONTRÉAL
Service des bibliothèques

Avertissement

La diffusion de ce mémoire se fait dans le respect des droits de son auteur, qui a signé le formulaire *Autorisation de reproduire et de diffuser un travail de recherche de cycles supérieurs* (SDU-522 – Rév.01-2006). Cette autorisation stipule que «conformément à l'article 11 du Règlement no 8 des études de cycles supérieurs, [l'auteur] concède à l'Université du Québec à Montréal une licence non exclusive d'utilisation et de publication de la totalité ou d'une partie importante de [son] travail de recherche pour des fins pédagogiques et non commerciales. Plus précisément, [l'auteur] autorise l'Université du Québec à Montréal à reproduire, diffuser, prêter, distribuer ou vendre des copies de [son] travail de recherche à des fins non commerciales sur quelque support que ce soit, y compris l'Internet. Cette licence et cette autorisation n'entraînent pas une renonciation de [la] part [de l'auteur] à [ses] droits moraux ni à [ses] droits de propriété intellectuelle. Sauf entente contraire, [l'auteur] conserve la liberté de diffuser et de commercialiser ou non ce travail dont [il] possède un exemplaire.»

REMERCIEMENTS

Ce travail est le résultat de plus de deux années d'apprentissage et de recherches en collaboration avec plusieurs collègues qui ont rendu possible l'aboutissement de ce mémoire.

Je voudrais remercier sincèrement ma directrice de recherche Geneviève Lefebvre qui m'a beaucoup influencée depuis mes premiers pas en statistique, pour sa rigueur et sa passion scientifiques, pour tout le temps qu'elle m'a accordé, pour ses nombreuses explications et pour tout son soutien.

Je remercie également Lucie Blais pour sa contribution dans ma formation, pour le partage de son expérience dans la réalisation d'études en asthme et grossesse, pour sa disponibilité et pour ses précieux conseils et commentaires.

J'ai eu le plaisir de collaborer avec Benoît Cossette, Amélie Forget et Fatima Zohra-Kettani au sein du Centre de recherche de l'hôpital du Sacré-Cœur de Montréal. Je tiens à les remercier pour toute leur aide.

Merci à mon camarade d'université Essaid Oussaid qui a toujours le goût de discuter les questions de la théorie des scores de propension.

Je tiens aussi à exprimer mes remerciements aux professeurs du Département de mathématiques de l'UQÀM pour leur contribution dans ma formation, ainsi qu'à mes anciens professeurs à Moscou et à Kiev.

Et je dois remercier mon fils Dmytro pour sa compréhension et sa patience pendant ces années.

TABLE DES MATIÈRES

LISTE DES FIGURES	ix
LISTE DES TABLEAUX	xi
LISTE DES ABRÉVIATIONS, SIGLES ET ACRONYMES	xv
RÉSUMÉ	xvii
INTRODUCTION	1
CHAPITRE I	
CADRE THÉORIQUE	5
1.1 Estimation d'effets causaux dans les études observationnelles	5
1.1.1 Méthodes statistiques basées sur le score de propension ordinaire	6
1.1.2 Approche contrefactuelle	8
1.1.3 Effets causaux pour traitements multiples	9
1.1.4 Effet causal moyen versus effet moyen observé	10
1.1.5 Propriétés du score de propension généralisé	11
1.1.6 Estimation des effets causaux moyens par les scores de propension généralisés	15
1.1.7 Scores de propension généralisés dans la littérature appliquée	16
1.2 Modèles multinomiaux	17
1.2.1 Modèle multinomial logit	18
1.2.2 Estimation des paramètres du modèle multinomial logit	21
1.2.3 Modèles multinomiaux cumulatifs	26
CHAPITRE II	
DONNÉES ET CADRE MÉTHODOLOGIQUE	29
2.1 Construction de la cohorte, définitions du traitement et de la réponse, facteurs de risque potentiels	29
2.2 Méthodologie de Feng <i>et al.</i> (2012) pour les scores de propension généralisés	32
2.3 Déroulement de l'analyse	35

CHAPITRE III	
RÉSULTATS DES ANALYSES	39
3.1 Présentation des analyses préliminaires et résultats bruts	39
3.2 Sélection des variables potentiellement confondantes par le <i>Bayesian Adjustment for Confounding</i>	47
3.3 Estimation des scores de propension généralisés	48
3.3.1 Distribution des rangs des SPG	49
3.3.2 Analyse de la propriété de balance des SPG	51
3.4 Modèles des réponses contrefactuelles et leurs estimations	51
3.4.1 Modèle 1 (modèle de régression linéaire simple)	51
3.4.2 Modèle 2 (modèle de Feng <i>et al.</i>)	54
3.4.3 Modèle 3 (modèle de régression linéaire simple sur une transformation bornée des SPG)	55
3.4.4 Modèle 4 (modèle de régression linéaire généralisée sur les strates des SPG)	56
3.4.5 Valeurs de R^2 , R^2 ajusté, AIC, BIC des Modèles 1 – 4	58
3.5 Autres modèles de réponses contrefactuelles	59
3.5.1 Modèles par splines cubiques	59
3.5.2 Modèles contrefactuels avec poids tronqués	60
3.6. Estimations des effets moyens causaux par la régression linéaire ajustée (Modèle de référence)	60
CHAPITRE IV	
DISCUSSION ET CONCLUSIONS	63
4.1 Discussion des résultats	63
4.2 Limitations de la méthodologie des SPG étudiée	64
4.2.1 Limitations dues aux données	64
4.2.2 Limitations dues à l'utilisation de l'algorithme BAC	67
4.2.3 Limitations dues aux choix du modèle des SPG	67
4.2.4 Limitations dues aux choix des modèles des réponses contrefactuelles	68
4.3 Avantages de la méthodologie des SPG	69
4.4 Les problèmes à considérer dans le futur	69

4.5	Conclusion	70
ANNEXE A		
	DIAGNOSTIQUE DE NORMALITÉ DE LA DISTRIBUTION NON AJUSTÉE DE LA VARIABLE RÉPONSE	73
ANNEXE B		
	BALANCE DES VARIABLES PSR, BACA, CSO	77
B.1	Distributions des variables PSR, BACA, CSO conditionnellement aux indicatrices de traitement	77
B.2	Distributions des variables PSR, BACA, CSO conditionnellement à l'indicatrice $D(1)$ et aux strates du SPG $\hat{p}(1, x)$	79
B.3	Distributions des variables PSR, BACA, CSO conditionnellement à l'indicatrice $D(2)$ et aux strates du SPG $\hat{p}(2, x)$	81
B.4	Distributions des variables PSR, BACA, CSO conditionnellement à l'indicatrice $D(3)$ et aux strates du SPG $\hat{p}(3, x)$	84
B.5	Distributions des variables PSR, BACA, CSO conditionnellement à l'indicatrice $D(4)$ et aux strates du SPG $\hat{p}(4, x)$	86
	BIBLIOGRAPHIE	89

LISTE DES FIGURES

Figure	Page
3.1 Distribution du poids du bébé à la naissance (en grammes) pour chaque modalité du traitement aux CSI (boîtes à moustaches)	40
3.2 Distribution du poids du bébé à la naissance (en grammes) pour chaque modalité du traitement aux CSI (histogrammes)	41
A.1 Diagramme Quantile-Quantile pour le poids de naissance du bébé, $T = 1$	73
A.2 Diagramme Quantile-Quantile pour le poids de naissance du bébé, $T = 2$	74
A.3 Diagramme Quantile-Quantile pour le poids de naissance du bébé, $T = 3$	74
A.4 Diagramme Quantile-Quantile pour le poids de naissance du bébé, $T = 4$	75

LISTE DES TABLEAUX

Tableau	Page
3.1 Statistiques descriptives sur le poids du bébé à la naissance (en grammes) pour chaque modalité du traitement aux CSI	40
3.2 Tests (t-test et Wilcoxon) pour l'égalité des moyennes non ajustées	42
3.3 Caractéristiques de la mère ou du bébé (4 variables)	43
3.4 Pathologies chroniques de la mère (l'année précédant ou durant la grossesse; 6 variables)	44
3.5 Pathologies liées à la grossesse (durant la grossesse; 10 variables)	45
3.6 Variables liées à l'asthme (8 variables)	46
3.7 Critères AIC et BIC pour les modèles des SPG	48
3.8 Distribution des rangs des SPG	50
3.9 Distribution des SPG maximaux	50
3.10 Modèle 1 des réponses contrefactuelles (modèle de régression linéaire simple)	53
3.11 Estimations des effets causaux moyens (Modèle 1)	53
3.12 Modèle 2 des réponses contrefactuelles (modèle de Feng <i>et al.</i>)	54
3.13 Estimations des effets causaux moyens (Modèle 2)	54
3.14 Modèle 3 des réponses contrefactuelles (modèle de régression linéaire simple sur une transformation bornée des SPG)	55
3.15 Estimations des effets causaux moyens (Modèle 3)	56
3.16 Modèle 4 des réponses contrefactuelles (modèle de régression linéaire généralisée sur les strates des SPG)	57

3.17	Estimations des effets causaux moyens (Modèle 4)	57
3.18	Valeurs de R^2 , R^2 ajusté, AIC et BIC des Modèles 1 – 4	58
3.19	Estimations des effets causaux moyens (Modèle de référence)	61
4.1	Comparaison des estimations des effets causaux moyens (en grammes)	63
A.1	Tests sur la normalité de la distribution du poids du bébé à la naissance par modalité de traitement	75
B.1	Distribution de la variable PSR conditionnellement à l'indicatrice de traitement $D(j)$	77
B.2	Distribution de la variable BACA (doses par semaine) conditionnellement à l'indicatrice de traitement $D(j)$	78
B.3	Distribution de la variable CSO conditionnellement à l'indicatrice de traitement $D(j)$	78
B.4	Distribution de PSR conditionnellement à $D(1)$ et aux strates de $\hat{r}(1, \mathbf{x})$	79
B.5	Distribution de BACA (doses par semaine) conditionnellement à $D(1)$ et aux strates de $\hat{r}(1, \mathbf{x})$	80
B.6	Distribution de CSO conditionnellement à $D(1)$ et aux strates de $\hat{r}(1, \mathbf{x})$	81
B.7	Distribution de PSR conditionnellement à $D(2)$ et aux strates de $\hat{r}(2, \mathbf{x})$	82
B.8	Distribution de BACA (doses par semaine) conditionnellement à $D(2)$ et aux strates de $\hat{r}(2, \mathbf{x})$	83
B.9	Distribution de CSO conditionnellement à $D(2)$ et aux strates de $\hat{r}(2, \mathbf{x})$	83
B.10	Distribution de PSR conditionnellement à $D(3)$ et aux strates de $\hat{r}(3, \mathbf{x})$	84

B.11	Distribution de BACA (doses par semaine) conditionnellement à $D(3)$ et aux strates de $\hat{r}(3, \mathbf{x})$	85
B.12	Distribution de CSO conditionnellement à $D(3)$ et aux strates de $\hat{r}(3, \mathbf{x})$	85
B.13	Distribution de PSR conditionnellement à $D(4)$ et aux strates de $\hat{r}(4, \mathbf{x})$	87
B.14	Distribution de BACA (doses par semaine) conditionnellement à $D(4)$ et aux strates de $\hat{r}(4, \mathbf{x})$	87
B.15	Distribution de CSO conditionnellement à $D(4)$ et aux strates de $\hat{r}(4, \mathbf{x})$	88

LISTE DES ABRÉVIATIONS, SIGLES ET ACRONYMES

AIC	Akaike Information Criterion
BAC	Bayesian Adjustment for Confounding
BACA	Béta ₂ -agonistes à courte action
BALA	Béta ₂ -agonistes à longue action
BIC	Bayesian Information Criterion
CSI	Corticostéroïdes inhalés
CSO	Corticostéroïdes oraux
FPN	Faible poids à la naissance
IC	Intervalle de confiance
IIA	Independence of Irrelevant Alternatives
MCMC	Méthodes de Monte-Carlo par chaînes de Markov
MED-ÉCHO	Maintenance et exploitation des données pour l'étude de la clientèle hospitalière
PAG	Petit pour l'âge gestationnel
PSR	Prestataire de la sécurité du revenu
RAMQ	Régie de l'assurance-maladie du Québec
SAS	Statistical Analysis System
SP	Score de propension
SPG	Score de propension généralisé

RÉSUMÉ

Les techniques basées sur les scores de propension généralisés sont de plus en plus utilisées dans les études observationnelles pour estimer des effets causaux dans le cas de traitements continus ou à plus de deux modalités. Dans le cadre de cette recherche, nous étudions la méthodologie basée sur les scores de propension généralisés développée par Imbens pour les traitements multiples. Nous étudions les particularités d'implémentation de cette technique en appliquant celle-ci pour estimer l'impact de la prise de différentes doses de corticostéroïdes inhalés par les femmes asthmatiques pendant la grossesse sur le poids du bébé à la naissance. Nous décrivons les bases théoriques de cette méthodologie, la construction de la cohorte et de l'ensemble des variables potentiellement confondantes, les modélisations des scores de propensions généralisés et des réponses contrefactuelles et la procédure d'estimation des effets causaux d'intérêt. Nous comparons également les résultats obtenus par les scores de propension généralisés avec ceux de l'approche classique par la régression ajustée. Nous discutons finalement les avantages de la méthodologie étudiée et les difficultés et limitations de l'implémentation de celle-ci dans le cadre du mémoire présenté. Notre recherche soulève aussi d'autres questions en lien avec la problématique étudiée qui méritent d'être examinées dans le futur.

Mots clés : étude observationnelle, effet causal, score de propension généralisé, réponse contrefactuelle, variable confondante, asthme, corticostéroïde inhalé, grossesse.

INTRODUCTION

L'asthme est l'une des plus fréquentes pathologies chroniques chez la femme enceinte. Par exemple, l'étude de Kwon *et al.* (2006) estime à entre 8.4 % et 8.8 % la prévalence de l'asthme durant la grossesse aux États-Unis. De plus, selon la même étude, 4.1 % des femmes américaines ont des crises d'asthme l'année précédant la grossesse. Murphy et Gibson (2011) soulignent une tendance mondiale à l'augmentation de la prévalence de l'asthme chez les femmes enceintes. Gregersen et Urlik (2013) estiment que cette prévalence pourrait avoir augmenté de 12 % ces dernières années.

Un asthme maternel mal maîtrisé peut causer des complications fœtales et périnatales comme la pré-éclampsie, le petit poids du bébé à la naissance, la prématurité et la mortalité périnatale (Murphy et Gibson, 2011). Cela mène à la nécessité d'un traitement pharmacologique permettant de contrôler adéquatement la maladie. Ainsi, l'innocuité des médicaments contre l'asthme durant la grossesse est une question de grand intérêt dans les recherches épidémiologiques sur le traitement de cette maladie. Une revue des études les plus récentes, ainsi qu'une discussion sur les limitations méthodologiques de celles-ci, est présentée par Gregersen et Urlik (2013). Une analyse des lignes directrices pour le traitement de l'asthme chez les femmes enceintes est donnée dans Murphy et Gibson (2011). Les principes généraux de celles-ci se basent sur le constat médical maintenant établi que, pour le développement normal du fœtus, les risques associés à un asthme maternel mal maîtrisé sont supérieurs aux risques dus à la prise de médicaments contre l'asthme pendant la grossesse (Cossette, 2014). Toutefois, le traitement optimal de cette maladie chez les femmes enceintes demande des connaissances suffisantes sur l'efficacité et l'innocuité des médicaments contre l'asthme (Gregersen et Urlik, 2013).

Les médicaments contre l'asthme peuvent être catégorisés en deux groupes : les médicaments de secours et les médicaments d'entretien (Cossette, 2014). Par exemple, les bêta₂-agonistes à courte action (BACA) ou les corticostéroïdes systémiques sont généralement considérés comme des médicaments de secours. Les corticostéroïdes inhalés (CSI) et bêta₂-agonistes à longue action (BALA) appartiennent aux médicaments d'entretien. Une analyse comparative des résultats sur l'innocuité de la prise de CSI et de BALA pendant la grossesse obtenus au cours des dernières années est publiée dans Gregersen et Urlik (2013).

Ce mémoire consiste en une réanalyse des données provenant de l'étude québécoise intitulée « Impact of maternal use of asthma-controller therapy on perinatal outcomes » par Cossette *et al.* (2013). Cette étude, publiée dans la revue *Thorax*, porte sur l'utilisation des CSI et des BALA pour le traitement de l'asthme durant la grossesse et l'impact de ces médicaments sur certaines issues périnatales. Mentionnons que cette étude a été réalisée par des épidémiologistes, médecins et biostatisticiens affiliés à l'Université de Montréal, à l'Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal, au Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke et au Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine (Benoît Cossette, Amélie Forget, Marie-France Beauchesne, Évelyne Rey, Catherine Lemièrre, Pierre Larivée, Marie-Claude Battista, et Lucie Blais).

L'objectif principal du mémoire est d'implémenter la technique des scores de propension généralisés (Imbens, 2000) pour analyser l'impact de la prise de différentes doses de CSI sur le poids du bébé à la naissance. Cette technique récente d'inférence causale est une extension des méthodes de scores de propension ordinaires (Rosenbaum et Rubin, 1983) qui sont utilisées lorsque la variable d'exposition étudiée est binaire. En effet, dans le cadre de notre étude, nous désirons estimer l'effet de trois catégories de doses de CSI sur le poids du bébé à la naissance.

À notre connaissance, notre étude est la seule à ce jour utilisant la méthode des scores de propension généralisés pour étudier le sujet.

Par ailleurs, il est important de mentionner qu'il y a depuis quelques années une tension dans les communautés épidémiologique et statistique par rapport à l'utilisation des méthodes par scores de propension (ordinaires ou généralisés). En effet, ces méthodes d'analyse sont de plus en plus utilisées en remplacement aux méthodes par régression multivariée pour l'estimation d'effets causaux. Bien que les approches par scores de propension présentent plusieurs avantages d'ordre conceptuel (Austin, 2011), les avantages réels vus sur l'estimation statistique de ces effets sont plus mitigés (e.g., Stürmer *et al.*, 2006). Ainsi, un objectif secondaire du mémoire est de comparer les résultats obtenus par les scores de propension généralisés et par la régression ajustée. Notons que l'approche classique par régression ajustée a été l'approche favorisée dans l'étude par Cossette *et al.* (2013). Un autre objectif du mémoire est de commenter sur l'implémentation des scores de propension généralisés dans le cadre de cette étude épidémiologique d'envergure.

Dans le Chapitre I, nous présentons le fondement théorique de notre recherche. Le Chapitre II décrit les données utilisées dans le cadre de l'étude et la méthodologie spécifique d'estimation des effets causaux à l'aide des scores de propension généralisés. Les détails des analyses effectuées et les résultats sont présentés dans le Chapitre III. Le Chapitre IV contient une discussion des résultats. Dans ce chapitre, nous faisons également des remarques sur les avantages de la méthodologie basée sur les scores de propension généralisés en comparaison à l'approche classique par la régression ajustée, ainsi que des commentaires concernant les difficultés survenues lors de l'implémentation de cette nouvelle méthodologie.

Ce travail a été effectué dans le cadre du projet « Impact de la fonction pulmonaire et de l'utilisation de médicaments de maîtrise de l'asthme durant la grossesse sur les issues prénatales » de la chaire pharmaceutique AstraZeneca en santé respiratoire de

l'Université de Montréal (Dre Lucie Blais). L'approbation du comité d'éthique de l'Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal a été obtenue pour ledit projet.

Il est aussi important de mentionner que l'analyse par régression ajustée a été effectuée en collaboration avec Benoît Cossette.

CHAPITRE I

CADRE THÉORIQUE

Dans ce chapitre, nous présentons la théorie nécessaire pour comprendre le travail effectué dans le cadre de ce mémoire. Nous commençons le chapitre (Section 1.1) par décrire la problématique de l'estimation des effets causaux dans les études observationnelles. Dans la même section, nous faisons également un rappel des méthodes classiques basées sur le score de propension pour estimer lesdits effets (Sous-section 1.1.1) et, dans les Sous-sections 1.1.2 - 1.1.6, nous décrivons en détail la théorie sous-jacente aux *scores de propension généralisés* (SPG; *generalized propensity score*). Nous terminons le chapitre (Section 1.2) par une présentation des modèles de régression multinomiaux qui interviennent généralement lors de l'implantation des SPG.

1.1 Estimation d'effets causaux dans les études observationnelles

Cochran (1965) a défini une étude observationnelle comme une recherche empirique qui satisfait les conditions suivantes :

- le but est d'élucider des relations de cause à effet;
- une étude randomisée ne peut être appliquée pour estimer ces relations; en d'autres termes, l'allocation des traitements aux unités d'une façon randomisée n'est pas possible.

En épidémiologie, les études observationnelles visent à analyser les relations entre l'exposition à un traitement (ou un facteur de risque) et l'occurrence d'une maladie (ou le changement de l'état d'un patient, etc.). Nous disons que le traitement possède

un effet causal si, de façon conceptuelle, la proportion d'individus qui développent la maladie dans le cas où tous les individus dans la population auraient été exposés au traitement est différente de la proportion d'individus ayant développé la maladie dans le cas où tous les individus n'auraient pas été exposés au traitement (Hernán, 2004).

Dans les études observationnelles, l'exposition aux traitements n'est pas randomisée et est souvent guidée par les caractéristiques initiales des patients. Lorsqu'une de ces caractéristiques est aussi liée à la variable réponse, elle peut causer une erreur systématique (biais de confusion) dans l'estimation de l'effet d'un traitement versus un autre (Austin, 2011; Williamson *et al.*, 2012). En effet, l'hétérogénéité d'une telle caractéristique à travers des groupes d'exposition peut induire une différence significative entre les valeurs de la variable réponse des groupes comparés. Des méthodes qui permettent d'atténuer les conséquences de l'hétérogénéité des caractéristiques des patients sont mentionnées dans la sous-section qui suit.

1.1.1 Méthodes statistiques basées sur le score de propension ordinaire

Au cours des trois dernières décennies, les méthodes statistiques basées sur le score de propension (SP) sont devenues une partie intégrante des recherches appliquées. La popularité de ces méthodes est grande car elles forment un moyen efficace pour estimer l'effet causal d'un traitement dans les études observationnelles. Ces méthodes sont pertinentes à utiliser surtout lorsque le nombre de covariables est grand (Dehejia et Wahba, 2002) et que nous pouvons modéliser adéquatement la relation entre le traitement et les caractéristiques des patients (Wang *et al.*, 2001).

Dans leur article novateur, Rosenbaum et Rubin (1983) définissent le terme *score de propension* (SP; *propensity score*) comme la probabilité, pour une personne possédant certaines caractéristiques données, d'être exposée à un traitement d'intérêt. En d'autres termes, si T est la variable traitement ($T = 1$ représente l'exposition au

traitement, et $T=0$ signifie l'absence d'exposition), \mathbf{X} est le vecteur de caractéristiques de l'individu observées avant l'exposition au traitement, le SP se définit comme $\Pr(T = 1|\mathbf{X})$. Ainsi, le SP est la probabilité conditionnelle qu'un individu reçoive le traitement sachant les covariables observées.

Les méthodes basées sur le SP sont largement utilisées dans différents domaines: la médecine, la biologie, l'économétrie et même la criminologie (Jordan, 2012). Dans le cas d'un traitement binaire (c.-à-d., traités versus non traités), les méthodes les plus répandues pour estimer l'effet causal moyen d'un traitement via le SP sont :

- pondération (*weighting*);
- régression;
- stratification (*subclassification*);
- appariement (*matching*).

L'analyse comparative des méthodes mentionnées est donnée, entre autres, dans les publications de Lunceford et Davidian (2004), Imbens (2004), Williamson *et al.* (2012).

Souvent, les problèmes appliqués traitent de situations caractérisées par des traitements à plus de deux modalités (Wang, 2001; Spreeuwenberg *et al.*, 2010) ou des traitements qui prennent des valeurs dans un continuum (Kluve *et al.*, 2012). Cela nous amène à la nécessité de généraliser le concept traditionnel du SP. C'est-à-dire, nous devons extrapoler les méthodes basées sur le SP pour le cas des traitements multiples (Imbens, 2000) et pour les régimes de traitements continus (Haruki et Imbens, 2004). Nous développons cette théorie dans le cas des traitements multiples dans les sous-sections qui suivent.

1.1.2 Approche contrefactuelle

Supposons que nous étudions une population de N unités. Considérons un régime sous lequel chaque unité i peut être exposée à un certain traitement T parmi J traitements mutuellement exclusifs. Cela implique qu'il existe une réponse potentielle associée à chaque unité pour chaque traitement T ($T \in \{1, 2, 3, \dots, J\}$), même si nous ne pouvons observer qu'une de celles-ci à un certain point donné dans le temps (c'est-à-dire, l'unité i n'est réellement qu'exposée à un seul des traitements). En d'autres termes, les réponses potentielles sont les valeurs de la variable réponse qui est ou serait observée pour chaque traitement. Dans la littérature sur l'inférence causale, ces réponses sont également appelées les réponses contrefactuelles (Hernán, 2004; Höfler, 2005). L'approche contrefactuelle est un scénario qui prend en considération toutes les réponses potentielles. Les modèles statistiques utilisés dans ce cadre s'appellent les modèles contrefactuels (*counterfactual models*, *potential-outcome models*, *causal Rubin models*; voir Greenland et Brumback, 2002).

Notons

\mathcal{T} : l'ensemble des valeurs possibles de la variable T ,

$$\mathcal{T} = \{1, 2, 3, \dots, J\};$$

\mathbf{X}_i : le vecteur des covariables observées de l'unité i (des variables prétraitement);

$Y_i(j)$: la réponse potentielle pour l'unité i qui est ou aurait été exposée au traitement $T = j$;

Y_{ij} : la réponse observée de l'unité i qui a été exposée au traitement $T = j$;

$D_i(j)$: l'indicatrice de l'exposition au traitement j ,

$$D_i(j) = \begin{cases} 1 & \text{si l'unité } i \text{ a été exposée au traitement } T = j, \\ 0 & \text{sinon.} \end{cases}$$

Ainsi, il y a J réponses potentielles

$$Y_i(1), Y_i(2), \dots, Y_i(J)$$

pour chaque unité i ($i = 1, 2, \dots, N$), parmi lesquelles une seule est observée (notamment la réponse $Y_{ij} = Y_i(j)$ lorsque $D_i(j) = 1$).

1.1.3 Effets causaux pour traitements multiples

Dans le cas d'un traitement multiple, l'effet causal individuel du traitement $T = j$ versus le traitement $T = s$ est défini comme suit :

$$\theta_{js}^{(i)} = Y_i(j) - Y_i(s) \quad (i = 1, 2, \dots, N). \quad (1.1)$$

Comme nous l'avons déjà remarqué, seulement un des résultats potentiels individuels est observé pour chaque unité. Ainsi, il se peut que, pour l'unité i , les deux réponses potentielles $Y_i(j)$ et $Y_i(s)$ dans l'égalité (1.1) ne soient pas observées. De façon générale, les effets causaux individuels (1.1) ne sont pas observables.

Nous définissons l'effet causal moyen du traitement $T = j$ versus le traitement $T = s$ dans une population comme suit :

$$\theta_{js} = E\{Y(j) - Y(s)\} = E\{Y(j)\} - E\{Y(s)\}. \quad (1.2a)$$

Sous certaines conditions que nous énonçons dans la Sous-section 1.1.6, l'effet causal moyen (1.2a) est identifiable (estimable). Par ailleurs, notons que θ_{js} n'est bien défini que lorsque tous les individus dans la cohorte étudiée peuvent potentiellement être exposés au traitement j et au traitement s .

D'autres paramètres causaux peuvent être étudiés dans le cas de traitements multiples (Lechner, 2001; Tchernis *et al.*, 2005) :

- l'effet causal moyen du traitement j versus le traitement s pour les individus exposés au traitement j

$$\theta_0^{js} = E \{Y_i(j) - Y_i(s) \mid D_i(j) = 1\}; \quad (1.2b)$$

- l'effet causal moyen du traitement t versus tout autre traitement \bar{t} (c'est-à-dire, $\bar{t} \in \mathcal{T} \setminus \{t\}$) pour les individus exposés au traitement t

$$\tau_t = E \{Y_i(t) - Y_i(\bar{t}) \mid D_i(t) = 1\}. \quad (1.2c)$$

La question de l'identifiabilité des différents effets causaux moyens dans le cas des traitements multiples est discutée dans Lechner (2001). Imbens (2004) et Austin (2011) discutent l'application pratique de l'effet (1.2b) dans le cas binaire.

1.1.4 Effet causal moyen versus effet moyen observé

Tel que mentionné précédemment, l'exposition à un traitement est souvent influencée par les caractéristiques initiales des patients. Si ces caractéristiques sont aussi des causes de la variable réponse, ces variables sont appelées des variables confondantes. Ainsi, une variable confondante est à la fois une cause de la variable traitement et de la variable réponse (Hernán *et al.*, 2002).

Dans les études observationnelles, il est donc le cas que les variables confondantes ne sont pas distribuées de façon homogène à travers les groupes d'exposition aux traitements $T = j$ et $T = s$. Cela implique que l'effet causal moyen (1.2a) est généralement *confondu*, c'est-à-dire,

$$\theta_{js} = E\{Y(j)\} - E\{Y(s)\} \neq E\{Y|T = j\} - E\{Y|T = s\},$$

puisque

$$E\{Y(k)\} \neq E\{Y|T = k\}, \quad k = j, s.$$

La dernière inégalité signifie que la moyenne de la variable réponse si toutes les unités avaient été soumises au traitement k n'est pas égale à la moyenne de la variable réponse chez les unités réellement soumises au traitement k ($k = j, s$).

1.1.5 Propriétés du score de propension généralisé

En suivant Imbens (2000), nous définissons le *score de propension généralisé* $r(j, \mathbf{x})$ comme la probabilité d'être exposé au traitement $T = j$ conditionnellement au vecteur \mathbf{x} des covariables observées :

$$r(j, \mathbf{x}) \stackrel{\text{def}}{=} \Pr(T = j | \mathbf{X} = \mathbf{x}).$$

Cette définition implique que

$$r(j, \mathbf{x}) = E\{D(j) | \mathbf{X} = \mathbf{x}\}. \quad (1.3)$$

En effet,

$$\begin{aligned} E\{D(j) | \mathbf{X} = \mathbf{x}\} &= 1 \cdot \Pr(D(j) = 1 | \mathbf{X} = \mathbf{x}) + 0 \cdot \Pr(D(j) = 0 | \mathbf{X} = \mathbf{x}) \\ &= \Pr(D(j) = 1 | \mathbf{X} = \mathbf{x}) = \Pr(T = j | \mathbf{X} = \mathbf{x}) = r(j, \mathbf{x}). \end{aligned}$$

Définissons maintenant l'*indépendance conditionnelle* (Ross, 2009, p. 114). Deux événements E_1 et E_2 sont conditionnellement indépendants selon F si « la probabilité conditionnelle de E_1 , F étant réalisé, n'est pas affectée par l'information que E_2 est ou n'est pas survenu » :

$$P(E_1 | E_2, F) = P(E_1 | F).$$

Si E_1 et E_2 sont conditionnellement indépendants selon F , la notation suivante est utilisée :

$$E_1 \perp E_2 \mid F.$$

Si pour les variables aléatoires V_1, V_2, Z

$$P(V_1 = v_1 | V_2 = v_2, Z = z) = P(V_1 = v_1 | Z = z)$$

pour toutes les valeurs possibles de v_1, v_2 et z , alors nous disons que les variables V_1 et V_2 sont indépendantes conditionnellement à la variable Z :

$$V_1 \perp V_2 \mid Z.$$

Analogiquement au cas binaire, les scores de propension généralisés possèdent la propriété de balance (*balancing score property*; voir Hirano et Imbens, 2004) :

Lemme 1.1 Les scores de propension généralisés sont des *scores équilibrants* (scores de balance) :

$$D(j) \perp \mathbf{X} \mid r(j, \mathbf{X}) \quad \forall j \in \mathcal{J}. \quad (1.4)$$

DÉMONSTRATION. Il faut montrer que

$$\Pr(D(j) = 1 | \mathbf{X}, r(j, \mathbf{X})) = \Pr(D(j) = 1 | r(j, \mathbf{X})). \quad (1.5)$$

Étant donné que l'indicateur $D(j)$ est une variable aléatoire binaire pour chaque $j \in \mathcal{J}$, nous avons que

$$\Pr(D(j) = 1 | \mathbf{X}, r(j, \mathbf{X})) = E\{D(j) | \mathbf{X}, r(j, \mathbf{X})\}. \quad (1.6)$$

Comme le score de propension généralisé $r(j, \mathbf{X})$ n'est qu'une fonction de \mathbf{X} pour chaque $j \in \mathcal{J}$, nous pouvons l'omettre dans l'espérance conditionnelle $E\{D(j) | \mathbf{X}, r(j, \mathbf{X})\}$. Ainsi, compte tenu de (1.3), nous obtenons

$$E\{D(j)|X, r(j, X)\} = E\{D(j)|X\} = r(j, X),$$

et l'égalité (1.6) implique que

$$\Pr(D(j) = 1|X, r(j, X)) = r(j, X). \quad (1.7)$$

D'autre part, en utilisant le conditionnement emboîté (*nested conditioning*)

$$E\{Y|X\} = E\{E\{Y|X, Z\}|X\},$$

et, compte tenu de (1.3), nous obtenons que

$$\begin{aligned} \Pr(D(j) = 1|r(j, X)) &= E\{D(j)|r(j, X)\} = E\{E\{D(j)|X, r(j, X)\}|r(j, X)\} \\ &= E\{E\{D(j)|X\}|r(j, X)\} = E\{r(j, X)|r(j, X)\} = r(j, X). \end{aligned} \quad (1.8)$$

Les résultats (1.7) et (1.8) impliquent (1.5), ce qui achève la démonstration du lemme. ■

Du Lemme 1.1 il découle que

$$\Pr(X = x|D(j) = 1, r(j, X) = r) = \Pr(X = x|D(j) = 0, r(j, X) = r) \quad \forall j \in \mathcal{T},$$

c'est-à-dire, les observations avec la même valeur du score $r(j, X)$ possèdent la même distribution de X indépendamment de l'indicateur $D(j)$ de l'exposition au traitement j .

Imbens (2000) a défini la notion d'*ignorabilité faible* (*weak ignorability*) comme suit :

$$D(j) \perp Y(j) | X \quad \forall j \in \mathcal{T}.$$

Selon cette définition, la réponse potentielle $Y(j)$ est indépendante de l'indicateur $D(j)$ conditionnellement au vecteur \mathbf{X} pour chaque traitement $j \in \mathcal{T}$:

$$\Pr(D(j) = 1|Y(j), \mathbf{X}) = \Pr(D(j) = 1|\mathbf{X}).$$

Imbens (2000) a montré que, analogiquement au cas binaire, l'ignorabilité faible conditionnellement au vecteur de covariables \mathbf{X} implique l'ignorabilité faible conditionnellement au score de propension $r(j, \mathbf{X})$:

Lemme 1.2 (Imbens, 2000) Nous avons l'implication suivante :

$$D(j) \perp Y(j) | \mathbf{X} \Rightarrow D(j) \perp Y(j) | r(j, \mathbf{X}) \quad \forall j \in \mathcal{T}. \quad (1.9)$$

DÉMONSTRATION. Il faut montrer que, sous l'hypothèse de l'ignorabilité faible conditionnellement au vecteur de covariables \mathbf{X} , la condition suivante est satisfaite :

$$\Pr(D(j) = 1|Y(j), r(j, \mathbf{X})) = \Pr(D(j) = 1|r(j, \mathbf{X})). \quad (1.10)$$

En utilisant encore une fois le conditionnement emboîté et le fait que $r(j, \mathbf{X})$ est une fonction de \mathbf{X} pour chaque $j \in \mathcal{T}$, nous avons :

$$\begin{aligned} \Pr(D(j) = 1|Y(j), r(j, \mathbf{X})) &= E\{D(j)|Y(j), r(j, \mathbf{X})\} \\ &= E\{E\{D(j)|Y(j), r(j, \mathbf{X}), \mathbf{X}\}|Y(j), r(j, \mathbf{X})\} = E\{E\{D(j)|Y(j), \mathbf{X}\}|Y(j), r(j, \mathbf{X})\}. \end{aligned}$$

Si $Y(j)$ est indépendante de l'indicateur $D(j)$ conditionnellement au vecteur \mathbf{X} , nous avons compte tenu de (1.3) :

$$E\{D(j)|Y(j), \mathbf{X}\} = E\{D(j)|\mathbf{X}\} = r(j, \mathbf{X}),$$

d'où

$$\Pr(D(j) = 1|Y(j), r(j, \mathbf{X})) = E\{r(j, \mathbf{X})|Y(j), r(j, \mathbf{X})\} = r(j, \mathbf{X}). \quad (1.11)$$

Le résultat (1.10) découle directement de (1.11) et (1.7), ce qui achève la démonstration du lemme. ■

Le résultat suivant découle immédiatement du Lemme 1.2 :

Corollaire 1.1 Sous l'hypothèse de l'ignorabilité faible conditionnellement au vecteur de covariables \mathbf{X} , nous avons :

$$E\{Y(j)|D(j), r(j, \mathbf{X})\} = E\{Y(j)|r(j, \mathbf{X})\}.$$

1.1.6 Estimation des effets causaux moyens par les scores de propension généralisés

Soit $\beta(j, r)$ l'espérance conditionnelle de la réponse potentielle $Y(j)$ sachant que $r(j, \mathbf{X}) = r$:

$$\beta(j, r) \stackrel{\text{def}}{=} E\{Y(j) | r(j, \mathbf{X}) = r\} \quad (1.12)$$

Sur la base d'un échantillon de taille n représentatif de la population étudiée, le théorème suivant nous permet d'estimer les effets causaux d'intérêt :

Théorème 1.1 (Imbens, 2000) Sous l'hypothèse de l'ignorabilité faible conditionnellement au vecteur des covariables \mathbf{X} , nous avons pour tous les traitements j ($j = 1, 2, \dots, J$) :

- (i) $\beta(j, r) = E\{Y|T = j, r(T, \mathbf{X}) = r\},$
- (ii) $E\{Y(j)\} = E\{E\{Y(j) | r(j, \mathbf{X})\}\} = E\{\beta(j, r(j, \mathbf{X}))\}.$

DÉMONSTRATION.

- (i) Sous l'hypothèse de l'ignorabilité faible conditionnellement au vecteur de covariables \mathbf{X} , il découle du Corollaire 1.1 que

$$\begin{aligned} \beta(j, r) &\stackrel{\text{def}}{=} E\{Y(j) | r(j, \mathbf{X}) = r\} = E\{Y(j) | D(j) = 1, r(j, \mathbf{X}) = r\} \\ &= E\{Y(j) | T = j, r(T, \mathbf{X}) = r\} = E\{Y | T = j, r(T, \mathbf{X}) = r\}. \end{aligned}$$

(ii) Il résulte de la définition (1.12) que

$$E\{\beta(j, r(j, \mathbf{X}))\} = E\{E\{Y(j) \mid r(j, \mathbf{X})\}\} = E\{Y(j)\}.$$

Les deux énoncés du théorème sont montrés. ■

Des méthodes concrètes qui permettent d'effectuer les estimations (1.2a), (1.2b), (1.2c) sont présentées dans Imbens (2000), Lechner (2001), Tchernis *et al.* (2005). Pour l'estimation de θ_{js} , Imbens (2000) propose deux méthodes utilisant les SPG: la méthode de pondération et la méthode de régression que nous présentons dans le Chapitre II. Lechner (2001) propose un protocole d'estimation de θ_0^{js} par appariement. Tchernis *et al.* (2005) utilisent aussi l'estimation de τ_t par appariement, mais contrairement à Lechner (2001), les auteurs discutent en détail du choix d'un modèle d'estimation des SPG (*multinomial logit*, *nested logit* et *multinomial probit*).

1.1.7 Scores de propension généralisés dans la littérature appliquée

À partir de l'année 2000, plusieurs publications sur des sujets appliqués illustrent l'utilisation des méthodes basées sur les SPG. Nous mentionnons deux d'entre elles dans ce qui suit. Notons toutefois que, à notre connaissance, aucune étude sur l'effet de médicaments contre l'asthme sur des issues périnatales n'a déjà utilisé les SPG.

Dans Wang *et al.* (2001), les auteurs considèrent le traitement comme une variable catégorielle ordonnée définie par les niveaux de doses (élevé, moyen, faible) d'un médicament (diclofénac). Les procédures de stratification par les percentiles des SPG (les quintiles dans la première analyse et les déciles dans la deuxième) sont utilisées pour estimer les risques relatifs d'être hospitalisé à cause de problèmes gastriques. Pour estimer les SPG, des modèles logistiques séparés en utilisant le niveau de dose

faible comme catégorie de référence (c.-à-d., niveau faible versus niveau élevé et niveau faible versus niveau moyen) ont été considérés. Même si le traitement dans cette étude est ordonné, les auteurs ont trouvé que l'utilisation du modèle des cotes proportionnelles (voir Sous-section 1.2.3) n'était pas appropriée (il y avait une forte évidence contre l'hypothèse de proportionnalité (1.19)).

Dans Spreeuwenberg *et al.* (2010), le traitement (psychothérapie) est une variable catégorielle non ordonnée (nominale) qui prend cinq valeurs : thérapie ambulatoire de longue durée (*long outpatient treatment*), thérapie hospitalière de jour de courte durée (*short day hospital treatment*), thérapie hospitalière de jour de longue durée (*long day hospital treatment*), thérapie hospitalière de courte durée (*short inpatient treatment*), thérapie hospitalière de longue durée (*long inpatient treatment*). La variable réponse d'intérêt est le GSI (*Global Severity Index*; un score de l'état psychologique). Dans ce cas, les auteurs ont estimé les SPG en utilisant une régression multinomiale logit. Pour estimer les effets causaux moyens, les auteurs ont utilisé un modèle linéaire généralisé avec le score GSI comme variable dépendante, et les SPG et les indicatrices d'exposition aux traitements comme variables indépendantes.

1.2 Modèles multinomiaux

Nous disons qu'un modèle de régression est multinomial (polytomique) si la variable réponse (la variable endogène) de celui-ci est catégorielle à plus de deux modalités. Dans ce chapitre, nous considérons les modèles multinomiaux classiques :

- 1) pour la variable réponse nominale (dont les modalités ne peuvent pas être ordonnées);
- 2) pour la variable réponse ordinale (les modalités de celle-ci permettent un ordre logique).

Dans le premier cas, les modèles multinomiaux logit sont présentés. Pour le deuxième cas, nous considérons les modèles cumulatifs (des cotes proportionnelles ou cumulatifs probit).

1.2.1 Modèle multinomial logit

Supposons que nous avons un échantillon de n unités et que chaque unité i appartient à une catégorie j parmi J catégories disjointes. Par exemple, ces catégories sont formées selon l'exposition des unités à un certain traitement T parmi J traitements mutuellement exclusifs. Dans ce contexte, l'événement « $T = j$ » consiste en l'exposition d'une unité donnée au traitement j , où $j = 1, 2, \dots, J$. Supposons aussi que chaque unité peut être décrite par K caractéristiques. Ainsi, à chaque unité i correspond le vecteur $\mathbf{x}_i = (x_{i1}, x_{i2}, \dots, x_{iK})$ de ses caractéristiques. Sous le modèle multinomial logit, la probabilité $\Pr(T = j | \mathbf{x}_i)$ que l'unité i ait été exposée au traitement j est une fonction du vecteur \mathbf{x}_i . Plus précisément, cette probabilité prend la forme suivante :

$$\Pr(T = j | \mathbf{x}_i) = \frac{\exp(\beta_{0j} + \beta_{1j}x_{i1} + \dots + \beta_{Kj}x_{iK})}{\sum_{h=1}^J \exp(\beta_{0h} + \beta_{1h}x_{i1} + \dots + \beta_{Kh}x_{iK})}. \quad (1.13)$$

Dans (1.13), les constantes $\beta_{0j}, \beta_{1j}, \dots, \beta_{Kj}$ ($j = 1, 2, \dots, J$) sont les paramètres du modèle. Les caractéristiques $x_{i1}, x_{i2}, \dots, x_{iK}$ ($i = 1, 2, \dots, n$) peuvent être des variables continues, binaires ou qualitatives à plus de 2 modalités.

Les probabilités $\Pr(T = j | \mathbf{x}_i)$ satisfont les conditions :

$$0 < \Pr(T = j | \mathbf{x}_i) < 1, \quad i = 1, 2, \dots, n, \quad j = 1, 2, \dots, J.$$

De plus, pour chaque unité i

$$\begin{aligned}
\sum_{j=1}^J \Pr(T = j \mid \mathbf{x}_i) &= \sum_{j=1}^J \frac{\exp(\beta_{0j} + \beta_{1j}x_{i1} + \dots + \beta_{Kj}x_{iK})}{\sum_{h=1}^J \exp(\beta_{0h} + \beta_{1h}x_{i1} + \dots + \beta_{Kh}x_{iK})} \\
&= \frac{\sum_{j=1}^J \exp(\beta_{0j} + \beta_{1j}x_{i1} + \dots + \beta_{Kj}x_{iK})}{\sum_{h=1}^J \exp(\beta_{0h} + \beta_{1h}x_{i1} + \dots + \beta_{Kh}x_{iK})} = 1.
\end{aligned}$$

Puisque pour chaque vecteur $(\tau_0, \tau_1, \dots, \tau_K) \in \mathbf{R}^{K+1}$ nous avons

$$\begin{aligned}
&\frac{\exp((\beta_{0j} + \tau_0) + (\beta_{1j} + \tau_1)x_{i1} + \dots + (\beta_{Kj} + \tau_K)x_{iK})}{\sum_{h=1}^J \exp((\beta_{0h} + \tau_0) + (\beta_{1h} + \tau_1)x_{i1} + \dots + (\beta_{Kh} + \tau_K)x_{iK})} \\
&= \frac{\exp(\beta_{0j} + \beta_{1j}x_{i1} + \dots + \beta_{Kj}x_{iK}) \cdot \exp(\tau_0 + \tau_1x_{i1} + \dots + \tau_Kx_{iK})}{\sum_{h=1}^J \exp(\beta_{0h} + \beta_{1h}x_{i1} + \dots + \beta_{Kh}x_{iK}) \cdot \exp(\tau_0 + \tau_1x_{i1} + \dots + \tau_Kx_{iK})} \\
&= \frac{\exp(\beta_{0j} + \beta_{1j}x_{i1} + \dots + \beta_{Kj}x_{iK})}{\sum_{h=1}^J \exp(\beta_{0h} + \beta_{1h}x_{i1} + \dots + \beta_{Kh}x_{iK})} = \Pr(T = j \mid \mathbf{x}_i),
\end{aligned}$$

nous sommes confrontés au problème de la non-unicité des paramètres du modèle. En effet, nous obtenons la même valeur de la probabilité $\Pr(T = j \mid \mathbf{x}_i)$ pour chaque élément de l'ensemble infini de vecteurs

$$\{(\beta_{0j}, \beta_{1j}, \dots, \beta_{Kj}) + (\tau_0, \tau_1, \dots, \tau_K) \mid (\tau_0, \tau_1, \dots, \tau_K) \in \mathbf{R}^{K+1}, j = 1, 2, \dots, J\}.$$

Ceci dévoile la nécessité d'imposer certaines conditions sur les paramètres $(\beta_{0j}, \beta_{1j}, \dots, \beta_{Kj})$, $j = 1, 2, \dots, J$, afin de les identifier uniquement (i.e., d'assurer l'identifiabilité du modèle). La pratique générale est d'égaliser à 0 tous les paramètres associés à une catégorie donnée, catégorie que l'on appelle la catégorie de référence. Par exemple, si nous prenons J comme catégorie de référence, nous obtenons $K + 1$ contraintes sur les paramètres du modèle

$$\beta_{0J} = \beta_{1J} = \dots = \beta_{KJ} = 0.$$

Sous ces conditions, le modèle multinomial logit s'inscrit sous la forme

$$\Pr(T = j | \mathbf{x}_i) = \begin{cases} \frac{\exp(\beta_{0j} + \beta_{1j}x_{i1} + \dots + \beta_{Kj}x_{iK})}{1 + \sum_{h=1}^{J-1} \exp(\beta_{0h} + \beta_{1h}x_{i1} + \dots + \beta_{Kh}x_{iK})} & \text{si } j \neq J; \\ \frac{1}{1 + \sum_{h=1}^{J-1} \exp(\beta_{0h} + \beta_{1h}x_{i1} + \dots + \beta_{Kh}x_{iK})} & \text{si } j = J. \end{cases} \quad (1.14)$$

Le modèle multinomial logit représenté en (1.14) implique que pour toutes les catégories j et s telles que $j \neq s$

$$\begin{aligned} \frac{\Pr(T = j | \mathbf{x}_i)}{\Pr(T = s | \mathbf{x}_i)} &= \frac{\exp(\beta_{0j} + \beta_{1j}x_{i1} + \dots + \beta_{Kj}x_{iK})}{\exp(\beta_{0s} + \beta_{1s}x_{i1} + \dots + \beta_{Ks}x_{iK})} \\ &= \exp[(\beta_{0j} - \beta_{0s}) + (\beta_{1j} - \beta_{1s})x_{i1} + \dots + (\beta_{Kj} - \beta_{Ks})x_{iK}], \end{aligned} \quad (1.15)$$

d'où nous avons que, pour $\forall j \in \{1, 2, \dots, J-1\}$,

$$\frac{\Pr(T = j | \mathbf{x}_i)}{\Pr(T = J | \mathbf{x}_i)} = \exp(\beta_{0j} + \beta_{1j}x_{i1} + \dots + \beta_{Kj}x_{iK}). \quad (1.16)$$

Des équations (1.16), il découle que nous pouvons aussi exprimer le modèle (1.14) en termes des $(J-1)$ logits généralisés :

$$\log \frac{\Pr(T = j | \mathbf{x}_i)}{\Pr(T = J | \mathbf{x}_i)} = \beta_{0j} + \beta_{1j}x_{i1} + \dots + \beta_{Kj}x_{iK}, \quad j = 1, \dots, J-1.$$

Il est intéressant d'examiner l'interprétation des paramètres du modèle multinomial logit. Par (1.16), la cote

$$\frac{\Pr(T = j | \mathbf{x}_i)}{\Pr(T = J | \mathbf{x}_i)}$$

se multiplie par $\exp(\beta_{kj})$ avec l'incrément de la variable x_{ik} par une unité. En d'autres termes, le rapport de cotes s'exprime comme suit :

$$\begin{aligned} & \frac{\Pr(T = j | x_{i1}, \dots, x_{ik} + 1, \dots, x_{iK})}{\Pr(T = j | x_{i1}, \dots, x_{ik}, \dots, x_{iK})} \\ &= \frac{\exp(\beta_{0j} + \beta_{1j}x_{i1} + \dots + \beta_{kj}(x_{ik} + 1) + \dots + \beta_{Kj}x_{iK})}{\exp(\beta_{0j} + \beta_{1j}x_{i1} + \dots + \beta_{kj}x_{ik} + \dots + \beta_{Kj}x_{iK})} = \exp(\beta_{kj}). \end{aligned}$$

1.2.2 Estimation des paramètres du modèle multinomial logit

Les paramètres du modèle multinomial logit s'estiment par la méthode du maximum de vraisemblance (Agresti, 2012, p. 297).

Soit $D_i(j)$ l'indicatrice de l'exposition de l'unité i au traitement j (voir Sous-section 1.1.2). Il est évident que $\sum_{j=1}^J D_i(j) = 1$.

Puisque pour chaque unité i

$$P(T = J | \mathbf{x}_i) = 1 - \sum_{j=1}^{J-1} P(T = j | \mathbf{x}_i)$$

et

$$D_i(J) = 1 - \sum_{j=1}^{J-1} D_i(j),$$

la contribution $L_i(\boldsymbol{\beta}_1, \dots, \boldsymbol{\beta}_{J-1} | \mathbf{x}_i)$ de l'unité i dans la fonction de vraisemblance peut s'écrire sous la forme

$$L_i(\boldsymbol{\beta}_1, \dots, \boldsymbol{\beta}_{J-1} | \mathbf{x}_i) = \prod_{j=1}^J P(T = j | \mathbf{x}_i)^{D_i(j)}$$

$$\begin{aligned}
&= P(T = J | \mathbf{x}_i)^{D_i(J)} \cdot \prod_{j=1}^{J-1} P(T = j | \mathbf{x}_i)^{D_i(j)} \\
&= \left(1 - \sum_{j=1}^{J-1} P(T = j | \mathbf{x}_i) \right)^{1 - \sum_{j=1}^{J-1} D_i(j)} \cdot \prod_{j=1}^{J-1} P(T = j | \mathbf{x}_i)^{D_i(j)},
\end{aligned}$$

où $\beta_j = (\beta_{0j}, \beta_{1j}, \dots, \beta_{Kj})$, $j = 1, \dots, J-1$ (les unités exposées au traitement $T = J$ forment la catégorie de référence).

Compte tenu de (1.14) et (1.16), nous avons que le logarithme naturel de $L_i(\beta_1, \dots, \beta_{J-1} | \mathbf{x}_i)$ est égal à

$$\begin{aligned}
\log L_i(\beta_1, \dots, \beta_{J-1} | \mathbf{x}_i) &= \log \left[\prod_{j=1}^J P(T = j | \mathbf{x}_i)^{D_i(j)} \right] \\
&= \sum_{j=1}^J D_i(j) \log P(T = j | \mathbf{x}_i) \\
&= D_i(J) \log P(T = J | \mathbf{x}_i) + \sum_{j=1}^{J-1} D_i(j) \log P(T = j | \mathbf{x}_i) \\
&= \left(1 - \sum_{j=1}^{J-1} D_i(j) \right) \log P(T = J | \mathbf{x}_i) + \sum_{j=1}^{J-1} D_i(j) \log P(T = j | \mathbf{x}_i) \\
&= \log P(T = J | \mathbf{x}_i) + \sum_{j=1}^{J-1} D_i(j) [\log P(T = j | \mathbf{x}_i) - \log P(T = J | \mathbf{x}_i)]
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
&= \log P(T = J | \mathbf{x}_i) + \sum_{j=1}^{J-1} D_i(j) \log \left[\frac{P(T = j | \mathbf{x}_i)}{P(T = J | \mathbf{x}_i)} \right] \\
&= \log \left(1 + \sum_{h=1}^{J-1} \exp(\beta_{0h} + \beta_{1h}x_{i1} + \dots + \beta_{Kh}x_{iK}) \right)^{-1} \\
&\quad + \sum_{j=1}^{J-1} D_i(j) \log[\exp(\beta_{0j} + \beta_{1j}x_{i1} + \dots + \beta_{Kj}x_{iK})] \\
&= -\log \left[1 + \sum_{j=1}^{J-1} \exp(\beta_{0j} + \beta_{1j}x_{i1} + \dots + \beta_{Kj}x_{iK}) \right] \\
&\quad + \sum_{j=1}^{J-1} D_i(j) (\beta_{0j} + \beta_{1j}x_{i1} + \dots + \beta_{Kj}x_{iK}).
\end{aligned}$$

En supposant l'indépendance des unités dans notre échantillon, la fonction de vraisemblance $L(\boldsymbol{\beta}_1, \dots, \boldsymbol{\beta}_{J-1} | \mathbf{x}_1, \dots, \mathbf{x}_n)$ est

$$L(\boldsymbol{\beta}_1, \dots, \boldsymbol{\beta}_{J-1} | \mathbf{x}_1, \dots, \mathbf{x}_n) = \prod_{i=1}^n L_i(\boldsymbol{\beta}_1, \dots, \boldsymbol{\beta}_{J-1} | \mathbf{x}_i) = \prod_{i=1}^n \left[\prod_{j=1}^J P(T = j | \mathbf{x}_i)^{D_i(j)} \right],$$

dont le logarithme naturel est

$$\log L(\boldsymbol{\beta}_1, \dots, \boldsymbol{\beta}_{J-1} | \mathbf{x}_1, \dots, \mathbf{x}_n) = \log \prod_{i=1}^n L_i(\boldsymbol{\beta}_1, \dots, \boldsymbol{\beta}_{J-1} | \mathbf{x}_i)$$

$$\begin{aligned}
&= \sum_{i=1}^n \log L_i(\beta_1, \dots, \beta_{J-1} | x_i) \\
&= - \sum_{i=1}^n \log \left[1 + \sum_{j=1}^{J-1} \exp(\beta_{0j} + \beta_{1j}x_{i1} + \dots + \beta_{Kj}x_{iK}) \right] \\
&\quad + \sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^{J-1} D_i(j)(\beta_{0j} + \beta_{1j}x_{i1} + \dots + \beta_{Kj}x_{iK}) \\
&= - \sum_{i=1}^n \log \left[1 + \sum_{j=1}^{J-1} \exp(\beta_{0j} + \beta_{1j}x_{i1} + \dots + \beta_{Kj}x_{iK}) \right] \\
&\quad + \sum_{j=1}^{J-1} \left[\beta_{0j} \sum_{i=1}^n D_i(j) + \sum_{i=1}^n D_i(j)(\beta_{1j}x_{i1} + \dots + \beta_{Kj}x_{iK}) \right].
\end{aligned}$$

La log-vraisemblance $\log L(\beta_1, \dots, \beta_{J-1} | x_1, \dots, x_n)$ est concave en $(\beta_1, \dots, \beta_{J-1})$ sur $\mathbf{R}^{(J-1)(K+1)}$ (Agresti, 2012, p. 298). De plus, cette fonction est différentiable en $(\beta_1, \dots, \beta_{J-1})$ sur $\mathbf{R}^{(J-1)(K+1)}$. Cela implique que la log-vraisemblance atteint son maximum au point stationnaire si celui-ci existe. Dans ce cas, nous pouvons trouver les estimations du maximum de vraisemblance en résolvant le système d'équations

$$\frac{\partial \log L(\beta_1, \dots, \beta_{J-1} | x_1, \dots, x_n)}{\partial \beta_{kj}} = 0, \quad k = 0, 1, \dots, K, \quad j = 1, 2, \dots, J-1.$$

Nous avons que

$$\frac{\partial \log L(\beta_1, \dots, \beta_{J-1} | x_1, \dots, x_n)}{\partial \beta_{0j}}$$

$$= \sum_{i=1}^n \left(D_i(j) - \frac{\exp(\beta_{0j} + \beta_{1j}x_{i1} + \dots + \beta_{Kj}x_{iK})}{1 + \sum_{h=1}^{J-1} \exp(\beta_{0h} + \beta_{1h}x_{i1} + \dots + \beta_{Kh}x_{iK})} \right),$$

et, pour chaque $k = 1, \dots, K$,

$$\frac{\partial \log L(\beta_1, \dots, \beta_{J-1} | x_1, \dots, x_n)}{\partial \beta_{kj}} = \sum_{i=1}^n x_{ik} \left(D_i(j) - \frac{\exp(\beta_{0j} + \beta_{1j}x_{i1} + \dots + \beta_{Kj}x_{iK})}{1 + \sum_{h=1}^{J-1} \exp(\beta_{0h} + \beta_{1h}x_{i1} + \dots + \beta_{Kh}x_{iK})} \right).$$

En résumé, le système suivant nous permet de trouver les estimations des paramètres β_{kj} , $j = 1, 2, \dots, J-1$, $k = 0, 1, \dots, K$, par la méthode du maximum de vraisemblance

$$\begin{cases} \sum_{i=1}^n \left(D_i(j) - \frac{\exp(\beta_{0j} + \beta_{1j}x_{i1} + \dots + \beta_{Kj}x_{iK})}{1 + \sum_{h=1}^{J-1} \exp(\beta_{0h} + \beta_{1h}x_{i1} + \dots + \beta_{Kh}x_{iK})} \right) = 0; \\ \sum_{i=1}^n x_{ik} \left(D_i(j) - \frac{\exp(\beta_{0j} + \beta_{1j}x_{i1} + \dots + \beta_{Kj}x_{iK})}{1 + \sum_{h=1}^{J-1} \exp(\beta_{0h} + \beta_{1h}x_{i1} + \dots + \beta_{Kh}x_{iK})} \right) = 0. \end{cases}$$

Numériquement, ce système peut être résolu par la méthode de Newton-Raphson (Agresti, 2012, p. 143).

1.2.3 Modèles multinomiaux cumulatifs

Si la variable réponse est ordinale (les modalités de celle-ci sont ordonnées), les modèles les plus utilisés sont les modèles des cotes proportionnelles (*proportional odds model*) et probit cumulatif (*cumulative probit model*).

Les logits cumulatifs sont définis comme suit ($j = 1, \dots, J$) :

$$\begin{aligned} \text{logit}[\Pr(T \leq j | \mathbf{x}_i)] &= \log \frac{\Pr(T \leq j | \mathbf{x}_i)}{1 - \Pr(T \leq j | \mathbf{x}_i)} \\ &= \log \frac{\Pr(T = 1 | \mathbf{x}_i) + \Pr(T = 2 | \mathbf{x}_i) + \dots + \Pr(T = j | \mathbf{x}_i)}{\Pr(T = j + 1 | \mathbf{x}_i) + \Pr(T = j + 2 | \mathbf{x}_i) + \dots + \Pr(T = J | \mathbf{x}_i)} \\ &= \log \frac{\Pr(T \leq j | \mathbf{x}_i)}{\Pr(T > j | \mathbf{x}_i)}. \end{aligned}$$

Ainsi, $\text{logit}[P(T \leq j | \mathbf{x}_i)]$ est le logarithme naturel de la cote pour l'événement « $T \leq j$ » calculée conditionnellement aux caractéristiques de l'unité i . Notons par ailleurs que chaque logit cumulatif dépend de l'ensemble des J catégories.

Le modèle des cotes proportionnelles s'écrit sous la forme

$$\text{logit}[P(T \leq j | \mathbf{x}_i)] = \alpha_j + \beta_1 x_{i1} + \dots + \beta_K x_{iK}, \quad j = 1, 2, \dots, J - 1. \quad (1.17)$$

Dans ce modèle, les constantes β_1, \dots, β_K sont communes pour tous les $j = 1, 2, \dots, J - 1$. Si le vecteur des caractéristiques \mathbf{x}_i est fixe, seules les constantes α_j varient en fonction de j .

Notons

$$\boldsymbol{\beta} = (\beta_1, \dots, \beta_K).$$

Le modèle (1.17) peut s'exprimer alternativement comme

$$\Pr(T \leq j | \mathbf{x}_i) = \frac{\exp(\alpha_j + \boldsymbol{\beta}' \mathbf{x}_i)}{1 + \exp(\alpha_j + \boldsymbol{\beta}' \mathbf{x}_i)}, \quad j = 1, 2, \dots, J - 1. \quad (1.18)$$

Considérons le rapport des cotes de l'événement « $T \leq j$ » calculées pour les unités i et m . Le modèle (1.17) implique que

$$\begin{aligned}
\log \frac{\frac{P(T \leq j | \mathbf{x}_i)}{1 - P(T \leq j | \mathbf{x}_i)}}{\frac{P(T \leq j | \mathbf{x}_m)}{1 - P(T \leq j | \mathbf{x}_m)}} &= \log \frac{P(T \leq j | \mathbf{x}_i)}{1 - P(T \leq j | \mathbf{x}_i)} - \log \frac{P(T \leq j | \mathbf{x}_m)}{1 - P(T \leq j | \mathbf{x}_m)} \\
&= \text{logit}[P(T \leq j | \mathbf{x}_i)] - \text{logit}[P(T \leq j | \mathbf{x}_m)] \\
&= (\alpha_j + \beta' \mathbf{x}_i) - (\alpha_j + \beta' \mathbf{x}_m) = \beta' (\mathbf{x}_i - \mathbf{x}_m), \tag{1.19}
\end{aligned}$$

d'où vient que le logarithme du rapport des cotes ne dépend pas de j et est proportionnel à la différence $(\mathbf{x}_i - \mathbf{x}_m)$. En conséquence de cette propriété, le modèle (1.17) est nommé le modèle des cotes proportionnelles (*proportional odds model*; McCullagh, 1980).

L'estimation des paramètres du modèle des cotes proportionnelles s'effectue également par la méthode du maximum de vraisemblance. Puisque pour l'unité i la probabilité d'être exposé au traitement j est

$$P(T = j | \mathbf{x}_i) = P(T \leq j | \mathbf{x}_i) - P(T \leq j - 1 | \mathbf{x}_i),$$

la fonction de vraisemblance $L(\alpha_1, \dots, \alpha_J, \beta | \mathbf{x}_1, \dots, \mathbf{x}_n)$ prend, sous le modèle (1.18), la forme suivante :

$$\begin{aligned}
L(\alpha_1, \dots, \alpha_J, \beta | \mathbf{x}_1, \dots, \mathbf{x}_n) &= \prod_{i=1}^n \left[\prod_{j=1}^J P(T = j | \mathbf{x}_i)^{D_{i(j)}} \right] \\
&= \prod_{i=1}^n \left[\prod_{j=1}^J (P(T \leq j | \mathbf{x}_i) - P(T \leq j - 1 | \mathbf{x}_i))^{D_{i(j)}} \right]
\end{aligned}$$

$$= \prod_{i=1}^n \left[\prod_{j=1}^J \left(\frac{\exp(\alpha_j + \beta' x_i)}{1 + \exp(\alpha_j + \beta' x_i)} - \frac{\exp(\alpha_{j-1} + \beta' x_i)}{1 + \exp(\alpha_{j-1} + \beta' x_i)} \right)^{D_i(j)} \right].$$

Nous pouvons trouver numériquement les estimations du maximum de vraisemblance des paramètres $\alpha_1, \dots, \alpha_J, \beta$ par la méthode itérative des scores de Fisher (*Fisher Scoring Method*; Agresti, 2012, p. 144).

Le modèle des cotes proportionnelles (qu'on appelle aussi le modèle logit cumulatif) est un cas particulier des modèles à lien cumulatif (*cumulative link models*) dont la forme est

$$G^{-1}[P(T \leq j | x_i)] = \alpha_j + \beta' x_i,$$

où G^{-1} est la fonction de lien.

Pour le modèle des cotes proportionnelles (1.17), la fonction de lien est l'inverse de la fonction de répartition de la loi logistique

$$G^{-1}(p) = \log \frac{p}{1-p}.$$

Si $G^{-1}(p) = \Phi^{-1}(p)$ où Φ est la fonction de répartition de la loi normale centrée-réduite, alors nous obtenons le modèle cumulatif probit :

$$\Phi^{-1}[P(T \leq j | x_i)] = \alpha_j + \beta' x_i.$$

CHAPITRE II

DONNÉES ET CADRE MÉTHODOLOGIQUE

Dans ce chapitre nous commençons par décrire les données utilisées pour étudier le lien de causalité possible entre les différentes doses de CSI prises par la mère pendant la grossesse et le poids du bébé à la naissance (Section 2.1). Dans la Section 2.2, nous décrivons la méthodologie spécifique utilisée dans notre étude pour estimer les effets causaux moyens à l'aide des SPG. Dans la Section 2.3, nous donnons un aperçu de toutes les étapes nécessaires pour compléter l'analyse par les SPG. Les détails spécifiques concernant l'analyse effectuée ainsi que les résultats sont présentés dans le Chapitre III.

2.1 Construction de la cohorte, définitions du traitement et de la réponse, facteurs de risque potentiels

Dans cette section, nous décrivons la composition de la cohorte pour notre étude et définissons le traitement et la réponse étudiés. Puisque notre cohorte se base sur la cohorte de l'étude par Cossette *et al.* (2013), nous débutons par décrire cette dernière.

Les données utilisées dans Cossette *et al.* (2013) proviennent de bases de données administratives de la Régie de l'assurance-maladie du Québec (RAMQ) et de la Banque de données MED-ÉCHO du Ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec. Plus précisément, une cohorte de 7376 grossesses de 6199 femmes asthmatiques qui ont accouché entre 1998 et 2008 au Québec a été constituée par les auteurs de l'étude. Les critères d'inclusion des femmes dans la cohorte étaient les suivants :

1. être âgée d'au plus 45 ans au moment de l'accouchement;
2. avoir été diagnostiquée pour l'asthme au moins une fois durant la grossesse ou l'année avant la grossesse (selon la Classification internationale des maladies);
3. avoir eu au moins une ordonnance de médicaments contre l'asthme servie durant la grossesse ou l'année avant la grossesse;
4. avoir bénéficié de la couverture de l'assurance médicaments de la RAMQ durant la grossesse et l'année avant la grossesse;
5. avoir eu une grossesse monofœtale (accouchement d'un singleton vivant ou mort-né).

Le groupe de femmes étudié exclut les femmes exposées à certains médicaments contre l'asthme (théophylline, cromoglycate sodique, nédocromil, kétotifène) et aux BALA sans exposition aux CSI. Si une femme a eu plusieurs grossesses entre 1998 et 2008, la cohorte n'inclut que ses deux grossesses les plus récentes.

Les caractéristiques dichotomiques suivantes ont été considérées comme issues périnatales d'intérêt dans Cossette *et al.* (2013) :

1. le faible poids à la naissance (FPN; poids du bébé à la naissance inférieur à 2500 g);
2. la prématurité (naissance avant le terme de 37 semaines de gestation);
3. le poids à la naissance petit pour l'âge gestationnel (PAG; poids de naissance inférieur au 10^e percentile des poids observés pour un âge gestationnel donné et le sexe du bébé selon les standards canadiens (Kramer *et al.*, 2001).

Notre cohorte inclut les grossesses pour lesquelles les femmes et leurs nouveau-nés (vivants ou mort-nés) satisfont les critères d'inclusion et d'exclusion mentionnés précédemment. Toutefois, pour les analyses présentées dans ce mémoire, nous

n'avons sélectionné que la dernière grossesse d'une femme pour éviter les difficultés liées à l'analyse de données groupées. Nous avons aussi exclu 2 grossesses ayant résulté en un mort-né de moins de 500 grammes, car ces naissances ne satisfont pas la définition de la mortinaissance (Breton *et al.*, 2009). Nous avons donc une cohorte d'étude finale constituée de 6197 grossesses.

Contrairement à l'étude par Cossette *et al.* (2013), l'issue périnatale étudiée dans le cadre de ce mémoire est le poids du bébé à la naissance, considérée comme variable continue. Le traitement est défini comme l'exposition aux différentes doses quotidiennes de CSI qui ont été évaluées en équivalent fluticasone à partir des données de la RAMQ (Cossette *et al.*, 2013). Ces doses sont les estimations des doses quotidiennes réellement prises par les femmes asthmatiques pendant la grossesse. La dose de CSI est classifiée comme suit : 0 µg/jour (pas d'exposition aux CSI pendant toute la grossesse; 2736 grossesses), > 0 - 125 µg/jour (2417 grossesses), > 125 - 250 µg/jour (571 grossesses), > 250 µg/jour (473 grossesses). Le traitement *T* est donc, dans notre étude, une variable catégorielle à quatre modalités :

$$\begin{aligned} T=1 & \Leftrightarrow \text{CSI} = 0 \text{ } \mu\text{g/jour;} \\ T=2 & \Leftrightarrow 0 \text{ } \mu\text{g/jour} < \text{CSI} \leq 125 \text{ } \mu\text{g/jour;} \\ T=3 & \Leftrightarrow 125 \text{ } \mu\text{g/jour} < \text{CSI} \leq 250 \text{ } \mu\text{g/jour;} \\ T=4 & \Leftrightarrow \text{CSI} > 250 \text{ } \mu\text{g/jour.} \end{aligned}$$

Dans l'étude de Cossette *et al.* (2013), les 28 facteurs de risque potentiels pour les issues périnatales étudiées (FPN, prématurité et PAG) ont été regroupés en 4 catégories :

- les caractéristiques de la mère ou du bébé (*âge de la mère à l'accouchement, lieu de résidence en zone urbaine l'année précédant ou durant la grossesse, prestataire de la sécurité du revenu l'année précédant ou durant la grossesse la grossesse, sexe du bébé*);

- les pathologies chroniques de la mère l'année précédant ou durant la grossesse (*désordres utérins, diabète, fibrose kystique du pancréas, hypertension, maladie cardiaque cyanotique congénitale, syndrome antiphospholipide*);
- les pathologies liées à la grossesse (*anémie, complications placentaires, décollement placentaire, diabète gestationnel, éclampsie/pré-éclampsie, infections maternelles, hémorragie fœtale-maternelle, hypertension gestationnelle, prise de bêtabloqueurs, saignements vaginaux*);
- les facteurs liés à l'asthme (*antagonistes des leucotriènes durant la grossesse, bêta₂-agonistes à courte action durant la grossesse, bêta₂-agonistes à longue action durant la grossesse, corticostéroïdes intranasaux durant la grossesse, corticostéroïdes oraux durant la grossesse, hospitalisation pour l'asthme au moins une fois durant la grossesse, sévérité de l'asthme l'année précédant la grossesse, visite à l'urgence pour l'asthme au moins une fois durant la grossesse*).

Nous considérons cet ensemble comme l'ensemble initial des covariables dans notre étude.

2.2 Méthodologie de Feng *et al.* (2012) pour les scores de propension généralisés

Tel que mentionné dans le Chapitre I, le Théorème 1.1 est la base théorique de la méthodologie d'estimation des effets causaux moyens par l'ajustement sur les SPG. Cette méthodologie, développée par Imbens (2000), est appliquée par Feng *et al.* (2012) pour des traitements multiples. Nous suivons l'approche de Feng *et al.* (2012) pour l'application des SPG dans notre étude. Celle-ci est décrite de façon générale dans les quatre étapes suivantes.

Étape 1 *Estimation des scores de propension.* À cette étape, pour chaque unité i ($i = 1, \dots, n$) et pour chaque traitement $T = j$ ($j = 1, 2, \dots, J$), nous estimons les scores de propension généralisés

$$r(j, \mathbf{x}_i) = \Pr(T = j | \mathbf{X}_i = \mathbf{x}_i)$$

correspondants au vecteur \mathbf{x}_i des variables prétraitement observées. Le choix du modèle pour $r(j, \mathbf{x}_i)$ dépend du type de la variable catégorielle T . Si T est une variable nominale (les modalités de celle-ci ne sont pas logiquement ordonnées), Imbens (2000) recommande d'utiliser une régression multinomiale logit. Lorsque les modalités de la variable T permettent un ordre naturel, les modèles cumulatifs comme les modèles des cotes proportionnelles et probit cumulatif (Imai et van Dyk, 2004) peuvent être utilisés.

Ainsi, pour chaque unité i ($i = 1, \dots, n$) nous obtenons J estimations $\hat{r}(1, \mathbf{x}_i), \dots, \hat{r}(J, \mathbf{x}_i)$ pour J scores de propension

$$r(1, \mathbf{x}_i) = \Pr(T = 1 | \mathbf{X}_i = \mathbf{x}_i),$$

.....

$$r(J, \mathbf{x}_i) = \Pr(T = J | \mathbf{X}_i = \mathbf{x}_i),$$

où

$$r(1, \mathbf{x}_i) + r(2, \mathbf{x}_i) + \dots + r(J, \mathbf{x}_i) = 1.$$

Étape 2 *Estimation des $\beta(j, r(j, \mathbf{X}))$.* Puisque selon l'énoncé (ii) du Théorème 1.1

$$E\{Y(j)\} = E\{\beta(j, r(j, \mathbf{X}))\}, \quad j = 1, \dots, J,$$

nous désirons estimer le $\beta(j, r(j, \mathbf{x}_i))$ associé à chaque unité i de l'échantillon (la cohorte) et chaque modalité j du traitement T .

Par l'énoncé (i) du Théorème 1.1, l'estimation des $\beta(j, r(j, \mathbf{x}_i))$ ne requiert que la sous-population des unités qui ont réellement reçu le traitement $T = j$ et pour lesquelles les valeurs de la variable réponse Y sont connues (c'est-à-dire, $Y_i(j) = Y_{ij}$). Les modèles utilisés pour l'estimation des $\beta(j, r(j, \mathbf{X}))$ s'inscrivent sous la forme ($j = 1, 2, \dots, J$) :

$$E\{Y_i \mid T = j, r(j, \mathbf{x}_i)\} = \alpha_j + \gamma_{j1}g_1(r(j, \mathbf{x}_i)) + \dots + \gamma_{jm}g_m(r(j, \mathbf{x}_i)). \quad (2.1)$$

Ici, $g_1(r(j, \mathbf{x}_i)), \dots, g_m(r(j, \mathbf{x}_i))$ sont des fonctions des SPG que nous spécifions dans le Chapitre III (voir Section 3.4), m peut varier en fonction de j . Ainsi, nous obtenons J modèles linéaires généralisés. Puisque les vraies valeurs des SPG $r(1, \mathbf{x}_i), \dots, r(J, \mathbf{x}_i)$ ne sont pas connues, nous les remplaçons dans (2.1) par leurs estimations $\hat{r}(1, \mathbf{x}_i), \dots, \hat{r}(J, \mathbf{x}_i)$ obtenues à l'Étape 1.

Les coefficients estimés $\hat{\alpha}_j, \hat{\gamma}_{j1}, \dots, \hat{\gamma}_{jm}, j \in \{1, \dots, J\}$, des modèles (2.1) nous permettent d'estimer $\beta(j, r(j, \mathbf{x}_i))$ pour chaque unité i de la cohorte étudiée :

$$\begin{aligned} \hat{\beta}(j, r(j, \mathbf{x}_i)) &= \hat{E}\{Y_i \mid T = j, r(j, \mathbf{x}_i)\} \\ &= \hat{\alpha}_j + \hat{\gamma}_{j1}g_1(\hat{r}(j, \mathbf{x}_i)) + \dots + \hat{\gamma}_{jm}g_m(\hat{r}(j, \mathbf{x}_i)). \end{aligned}$$

Étape 3 *Estimation des $E\{Y(j)\}$* . Nous estimons la moyenne de la variable réponse contrefactuelle pour chaque niveau $j \in \{1, \dots, J\}$ du traitement :

$$\hat{E}\{Y(j)\} = \hat{E}\{\beta(j, r(j, \mathbf{X}))\} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \hat{\beta}(j, r(j, \mathbf{x}_i)).$$

Étape 4 *Estimation de l'effet causal moyen du traitement j versus le traitement s* . Nous estimons l'effet causal moyen (1.2a) par

$$\hat{\theta}_{js} = \hat{E}\{Y(j)\} - \hat{E}\{Y(s)\}.$$

2.3 Déroulement de l'analyse

Dans cette section, nous présentons de façon schématique et point par point le déroulement de l'analyse par SPG qui a été effectuée. Notons que toutes les analyses ont été programmées en SAS (version 9.4; voir SAS Institute Inc. (2013)).

1. Nous avons obtenu les distributions non ajustées du poids à la naissance du bébé ainsi que les estimations non ajustées des contrastes d'intérêt (les trois doses positives de CSI versus pas de CSI).
2. Nous avons obtenu la distribution de toutes les covariables considérées dans l'étude à travers chaque groupe de dosage de CSI. Ainsi, pour mieux comprendre le potentiel de chaque variable à être une variable confondante, nous avons testé l'homogénéité de la distribution des variables à travers les quatre catégories de traitement. Pour ceci, nous avons utilisé le test du χ^2 ou le test exact de Fisher (pour les variables avec de faibles effectifs théoriques).
3. Nous avons par la suite sélectionné les variables potentiellement confondantes. Pour ce faire, nous avons utilisé l'algorithme *Bayesian Adjustment for Confounding* (BAC) introduit par Wang *et al.* (2012) et étendu au cas des variables de traitement binaires dans Lefebvre, Delaney et McClelland, (2014). Le BAC est un algorithme bayésien qui modélise conjointement la réponse et le traitement pour l'identification des variables confondantes. Dans Lefebvre, Atherton et Talbot (2014), il est démontré que BAC favorise les modèles de régression pour la réponse emboîtant les modèles d'exposition les plus probables. Il est en fait attendu que l'ensemble des variables potentiellement confondantes identifié par BAC est plus grand que nécessaire pour mitiger la confusion. Puisque la technologie pour implémenter l'algorithme BAC n'était pas disponible pour le cas des

variables de traitement à modalités multiples, nous avons reparamétrisé le traitement T (à quatre modalités) en un traitement à deux modalités (0 : pas de doses de CSI; 1 : doses positives de CSI). Une simulation par méthodes de Monte-Carlo par chaînes de Markov (MCMC) a par la suite été effectuée pour sélectionner les variables ayant une probabilité a posteriori marginale supérieure à 0.5 d'être incluses dans le modèle de régression pour la réponse spécifié.

4. Sur la base des covariables sélectionnées par BAC, nous avons effectué la sélection d'un modèle pour les SPG. Comme nous l'avons noté dans la Section 2.2, le choix du modèle pour estimer les SPG dépend du type de la variable catégorielle de traitement T . Dans le cadre de notre étude, la nature du traitement T (différentes doses quotidiennes de CSI) nous permet de considérer celui-ci comme une variable nominale (catégorielle non-ordonnée) ou une variable ordinale (catégorielle ordonnée). Nous avons donc considéré trois modèles pour l'estimation des SPG : 1) le modèle multinomial logit; 2) le modèle des cotes proportionnelles (*cumulative logit*) et 3) le modèle probit cumulatif (*cumulative probit*). Le premier modèle suppose que la variable T est nominale tandis que les deux derniers supposent que la variable T est ordinale. Le choix du modèle des SPG s'est basé sur les critères d'information (les critères d'Akaike et bayésien; voir Montgomery *et al.*, 2012, p.336).
5. Sur la base du modèle pour les SPG sélectionné, nous avons considéré plusieurs modèles pour les réponses contrefactuelles et obtenu les estimations correspondantes. Rappelons qu'une réponse contrefactuelle doit être estimée pour chaque niveau de traitement T et pour chaque unité de la cohorte (*Étape 2*, Section 2.2). Les réponses contrefactuelles estimées sont par la suite utilisées pour estimer la moyenne de la variable réponse Y pour

chaque niveau de traitement (*Étape 3*, Section 2.2) et les contrastes d'intérêt (*Étape 4*, Section 2.2).

Les intervalles de confiance (IC) à 95 % pour les effets causaux moyens θ_{js} ($j = 2, 3, 4, s = 1$) sont calculés par la méthode *Bootstrap*. Pour ce faire, nous faisons une succession de rééchantillonnages stratifiés avec remise de la cohorte étudiée. Les strates sont définies par les niveaux de traitement T , et le nombre d'itérations est égal à 5000. Ainsi, nous obtenons 5000 échantillons (les bootstrap-échantillons) de même taille que la cohorte de départ et possédant le même nombre d'observations dans chaque groupe de traitement que dans la cohorte initiale. Pour chacun des 5000 bootstrap-échantillons, nous calculons les estimations $\hat{\theta}_{js}^{(b)}$ ($j = 2, 3, 4, s = 1, b = 1, 2, \dots, 5000$) des effets causaux moyens (1.2a) en suivant les *Étapes 2 – 4* (Section 2.2). Nous calculons les intervalles de confiance à 95 % pour θ_{js} selon deux méthodes différentes :

- méthode basée sur les percentiles (Efron et Tibshirani, 1993) :

$$(q_{0.025}; q_{0.975}),$$

où $q_{0.025}$ et $q_{0.975}$ sont respectivement le 2.5^e et le 97.5^e percentiles de l'ensemble des estimations $\{\hat{\theta}_{js}^{(1)}, \dots, \hat{\theta}_{js}^{(5000)}\}$;

- méthode basée sur la distribution normale (Efron, 1992) :

$$\hat{\theta}_{js} \pm z_{0.25} \hat{\sigma}_{\text{boot}},$$

où $\hat{\theta}_{js}$ est l'estimation de l'effet causal moyen θ_{js} calculée sur la base de l'échantillon original, $z_{0.25} = \Phi^{-1}(0.975)$ et $\hat{\sigma}_{\text{boot}}$ est l'écart-type de l'ensemble des estimations $\{\hat{\theta}_{js}^{(1)}, \dots, \hat{\theta}_{js}^{(5000)}\}$.

6. Finalement, l'analyse par la régression ajustée est effectuée aux fins de comparaison avec la méthodologie SPG. Rappelons que cette analyse est l'approche qui a été utilisée dans l'étude par Cossette *et al.* (2013). Celle-ci consiste à effectuer une régression linéaire pour le poids à la naissance en incluant la variable traitement (en indicatrices binaires) ainsi que toutes les variables confondantes identifiées dans le modèle (voir Section 3.2).

CHAPITRE III

RÉSULTATS DES ANALYSES

Dans ce chapitre, nous dévoilons les résultats de notre étude sur le lien de causalité possible entre les différentes doses de CSI et le poids du bébé à la naissance en appliquant la méthodologie basée sur la théorie des SPG et l'analyse classique par la régression ajustée (voir Sections 3.2 et 3.3).

3.1 Présentation des analyses préliminaires et résultats bruts

Dans cette section, nous présentons les résultats des analyses préliminaires que nous avons effectuées pour étudier le lien possible entre les CSI et le poids du bébé à la naissance. Les comparaisons des poids du bébé à la naissance en fonction des différentes modalités du traitement T aux CSI sont qualifiées de brutes (ou non ajustées) puisque nous ignorons, dans le cas présent, la présence potentielle de confusion dans la relation étudiée. Rappelons que, dans notre étude, le traitement multiple fait référence au dosage de CSI suivant:

$$\begin{aligned} T=1 & \Leftrightarrow \text{CSI} = 0 \text{ }\mu\text{g/jour,} \\ T=2 & \Leftrightarrow 0 \text{ }\mu\text{g/jour} < \text{CSI} \leq 125 \text{ }\mu\text{g/jour,} \\ T=3 & \Leftrightarrow 125 \text{ }\mu\text{g/jour} < \text{CSI} \leq 250 \text{ }\mu\text{g/jour,} \\ T=4 & \Leftrightarrow \text{CSI} > 250 \text{ }\mu\text{g/jour.} \end{aligned}$$

Le Tableau 3.1 présente des statistiques descriptives sur la variable réponse (le poids du bébé à la naissance) séparément pour chaque niveau de dosage de CSI. Nous constatons que la moyenne du poids du bébé à la naissance est la plus grande pour les

femmes ayant reçu les plus faibles doses (positives) de CSI tandis qu'elle est la plus petite pour les femmes ayant été exposées aux plus fortes doses de CSI.

Tableau 3.1 Statistiques descriptives sur le poids du bébé à la naissance (en grammes) pour chaque modalité du traitement aux CSI

Traitement	Nombre d'observations	Moyenne (g)	Écart type (g)	Min (g)	Max (g)
$T = 1$	2736	3236.19	598.35	500	4996
$T = 2$	2417	3254.25	561.97	600	5100
$T = 3$	571	3228.94	599.09	600	5300
$T = 4$	473	3163.95	598.29	500	5200

Les Figures 3.1 et 3.2 ci-dessous illustrent graphiquement la distribution du poids du bébé à la naissance pour chaque modalité du traitement. Les distributions sont d'apparence normale; une légère asymétrie négative est toutefois observée.

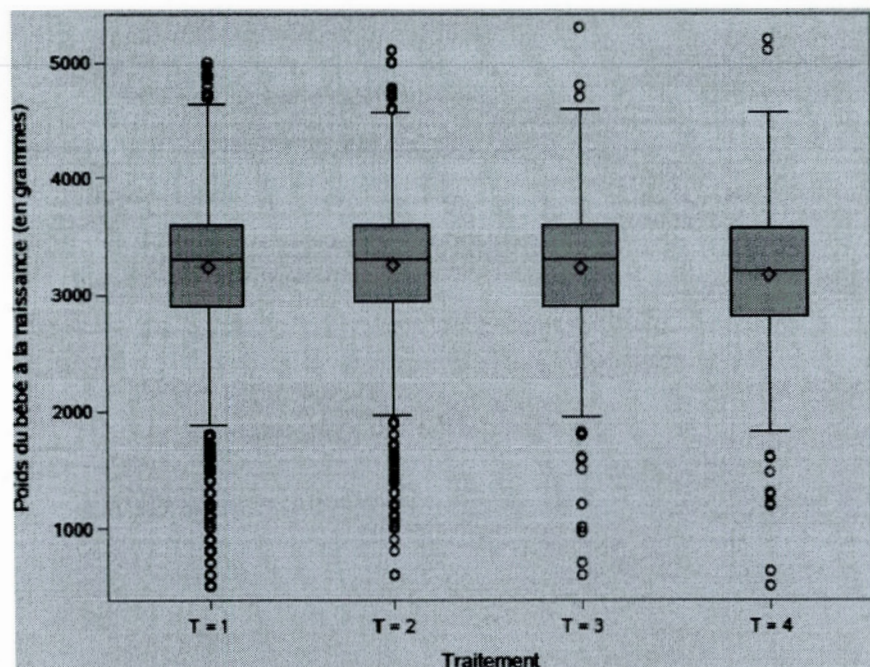


Figure 3.1 Distribution du poids du bébé à la naissance (en grammes) pour chaque modalité du traitement aux CSI (boîtes à moustaches)

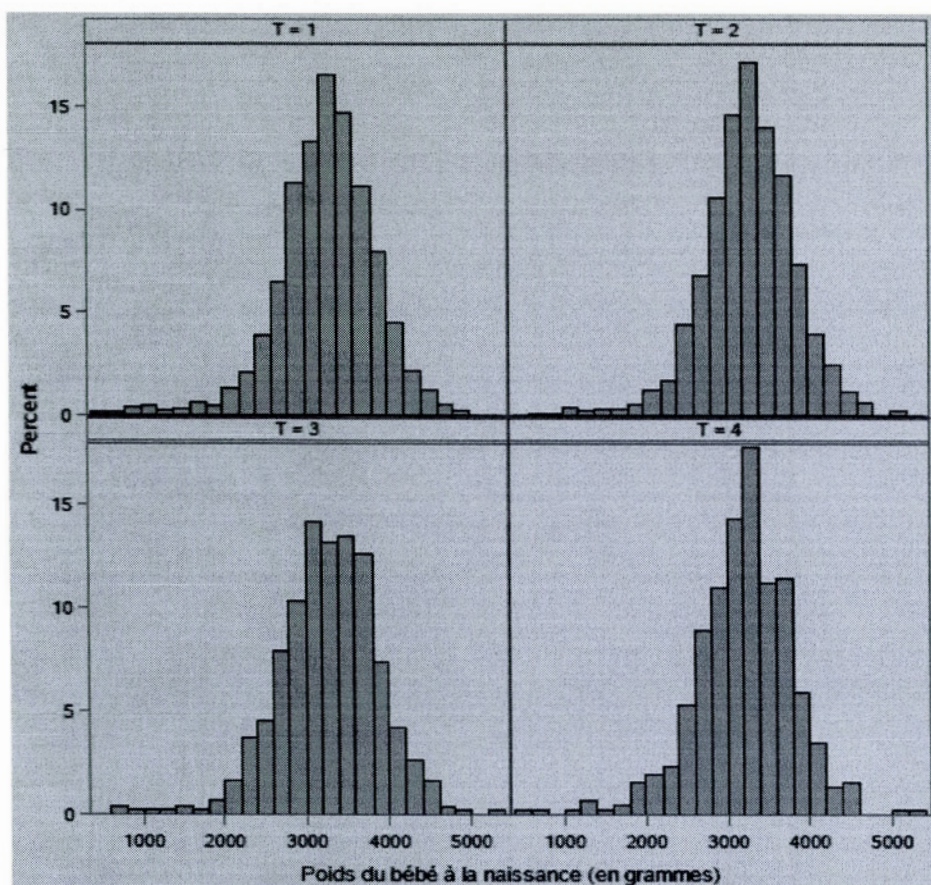


Figure 3.2 Distribution du poids du bébé à la naissance (en grammes) pour chaque modalité du traitement aux CSI (histogrammes)

Les diagrammes Quantile-Quantile (voir Annexe A, Figures A.1 - A.4) montrent graphiquement que, pour chaque modalité du traitement, la distribution de la variable réponse s'éloigne de la normalité à cause des petites valeurs du poids.

Nous effectuons une série de tests statistiques afin de vérifier la normalité du poids du bébé à la naissance dans chaque catégorie de traitement (voir Annexe A). Les conclusions de ces tests sont utiles pour mieux interpréter les résultats des tests d'égalité des moyennes des poids à travers les différents dosages de CSI (présentés subséquentment). Tous les tests effectués rejettent l'hypothèse de normalité du poids

du bébé à la naissance pour chaque modalité du traitement (voir Annexe A, Tableau A.1).

Du Tableau 3.1 suivent les estimations ponctuelles non ajustées des contrastes d'intérêt :

$$\begin{aligned}\hat{E}\{Y | T = 2\} - \hat{E}\{Y | T = 1\} &= 3254.25 - 3236.19 = 18.06, \\ \hat{E}\{Y | T = 3\} - \hat{E}\{Y | T = 1\} &= 3228.94 - 3236.19 = -7.25, \\ \hat{E}\{Y | T = 4\} - \hat{E}\{Y | T = 1\} &= 3163.95 - 3236.19 = -72.24.\end{aligned}$$

Le Tableau 3.2 présente les résultats des t-tests (en supposant inégalité des variances) et des tests de Wilcoxon sur l'égalité des moyennes dans les groupes de traitement. La dernière colonne contient les intervalles de confiance à 95 % pour les contrastes

$$E\{Y|T = 2\} - E\{Y|T = 1\}, \quad E\{Y|T = 3\} - E\{Y|T = 1\}, \quad E\{Y|T = 4\} - E\{Y|T = 1\}.$$

Notons qu'aucune procédure n'est présentement intégrée en SAS (version 9.4) pour obtenir un intervalle de confiance non paramétrique visant à estimer la magnitude des différences des moyennes considérées.

Tableau 3.2 Tests (t-test et Wilcoxon) pour l'égalité des moyennes non ajustées

Hypothèse	Test	Valeur- <i>p</i>	IC (95%) pour les contrastes
$E\{Y T = 2\} = E\{Y T = 1\}$	t-test	0.26	$T = 2$ vs $T = 1$: (-13.64; 49.76)
	Wilcoxon	0.84	n/d
$E\{Y T = 3\} = E\{Y T = 1\}$	t-test	0.79	$T = 3$ vs $T = 1$: (-61.34; 46.84)
	Wilcoxon	0.55	n/d
$E\{Y T = 4\} = E\{Y T = 1\}$	t-test	0.02	$T = 4$ vs $T = 1$: (-130.70; -13.74)
	Wilcoxon	< 0.01	n/d

Les Tableaux 3.3 - 3.6 ci-dessous présentent la distribution des 28 covariables considérées dans l'étude pour chaque modalité du traitement. Pour faciliter la présentation des résultats, nous avons regroupé les variables en fonction d'un thème sous-jacent commun (*Caractéristiques de la mère ou du bébé, Pathologies chroniques de la mère, Pathologies liées à la grossesse, Variables liées à l'asthme*). Rappelons que ces tableaux ont été obtenus afin d'étudier la balance des variables dans les niveaux de traitement.

Tableau 3.3 Caractéristiques de la mère ou du bébé (4 variables)

Niveaux de la variable	CSI (µg/jour)				Valeur-p
	0	> 0-125	> 125-250	> 250	
Âge de la mère à l'accouchement (ans)					
< 18	39 (1.43 %)	41 (1.70 %)	6 (1.05 %)	3 (0.63 %)	< 10 ⁻⁴
18-34	2349(85.86 %)	2038 (84.32 %)	474 (83.01 %)	365 (77.17 %)	
> 34	348 (12.72 %)	338 (13.98 %)	91 (15.94 %)	105 (22.20 %)	
Lieu de résidence en zone urbaine l'année précédant ou durant la grossesse (non/oui)					
non	517 (18.90 %)	491 (20.31 %)	103 (18.04 %)	91 (19.24 %)	0.49
oui	2219 (81.10 %)	1926 (79.69 %)	468 (81.96 %)	382 (80.76 %)	
Prestataire de la sécurité du revenu l'année précédant ou durant la grossesse (non/oui)					
non	1366 (49.93 %)	1048 (43.36 %)	233 (40.81 %)	165 (34.88 %)	< 10 ⁻⁴
oui	1370 (50.07 %)	1369 (56.64 %)	338 (59.19 %)	308 (65.12 %)	
Sexe du bébé (F : fille, M : garçon)					
F	1362 (49.78 %)	1151 (47.62 %)	284 (49.74 %)	233 (49.26 %)	0.46
M	1374 (50.74 %)	1266 (52.38 %)	287 (50.26 %)	240 (50.74 %)	

Tableau 3.4 Pathologies chroniques de la mère (l'année précédant ou durant la grossesse; 6 variables)

Niveaux de la variable	CSI (µg/jour)				Valeur-p
	0	> 0-125	> 125-250	> 250	
Désordres utérins (non/oui)					
non	2373 (86.73 %)	2094 (86.64 %)	481 (84.24 %)	391 (82.66 %)	0.05
oui	363 (13.27 %)	323 (13.36 %)	90 (15.76 %)	82 (17.34 %)	
Diabète (non/oui)					
non	2649 (96.82 %)	2336 (96.65 %)	543 (95.10 %)	446 (94.29 %)	0.01
oui	87 (3.18 %)	81 (3.35 %)	28 (4.90 %)	27 (5.71 %)	
Fibrose kystique du pancréas (non/oui)					
non	2723 (99.52 %)	2409 (99.67 %)	569 (99.65 %)	465 (98.31 %)	< 10 ⁻²
oui	13 (0.48 %)	8 (0.33 %)	2 (0.35%)	8 (1.69%)	
Hypertension (non/oui)					
non	2661 (97.26 %)	2337 (96.69 %)	556 (97.37 %)	450 (95.14 %)	0.08
oui	75 (2.74 %)	80 (3.31 %)	15 (2.63 %)	23 (4.86 %)	
Maladie cardiaque cyanotique congénitale (non/oui)					
non	2724 (99.56 %)	2411 (99.75 %)	571 (100.00 %)	471 (99.58 %)	< 10 ⁻²
oui	12 (0.44 %)	6 (0.25 %)	0 (0.00 %)	2 (0.42 %)	
Syndrome antiphospholipide (non/oui)					
non	2720 (99.42 %)	2403 (99.42 %)	567 (99.30 %)	470 (99.37 %)	0.99
oui	16 (0.58 %)	14 (0.58 %)	4 (0.70 %)	3 (0.63 %)	

Tableau 3.5 Pathologies liées à la grossesse (durant la grossesse; 10 variables)

Niveaux de la variable	CSI (µg/jour)				Valeur- <i>p</i>
	0	> 0-125	> 125-250	> 250	
Anémie (non/oui)					
non	2351 (85.93 %)	2078 (85.97 %)	477 (83.54 %)	397 (83.93 %)	0.32
oui	385 (14.07%)	339 (14.03 %)	94 (16.46 %)	76 (16.07 %)	
Complications placentaires (non/oui)					
non	2629 (96.09 %)	2325 (96.19 %)	549 (96.15 %)	450 (95.14%)	0.75
oui	107 (3.91 %)	92 (3.81 %)	22 (3.85 %)	23 (4.86 %)	
Décollement placentaire (non/oui)					
non	2641 (96.53 %)	2325 (96.19 %)	557 (97.55 %)	454 (95.98 %)	0.42
oui	95 (3.47 %)	92 (3.81 %)	14 (2.45 %)	19 (4.02 %)	
Diabète gestationnel (non/oui)					
non	2477 (90.53 %)	2177 (90.07 %)	506 (88.62 %)	402 (84.99 %)	< 10 ⁻²
oui	259 (9.47%)	240 (9.93 %)	65 (11.38 %)	71 (15.01 %)	
Éclampsie/pré-éclampsie (non/oui)					
non	2658 (97.15 %)	2340 (96.81 %)	551 (96.50 %)	454 (95.98 %)	0.53
oui	78 (2.85 %)	77 (3.19 %)	20 (3.50 %)	19 (4.02 %)	
Infections maternelles (non/oui)					
non	2318 (84.72 %)	2093 (86.59 %)	472 (82.66 %)	406 (85.84 %)	0.06
oui	418 (15.28 %)	324 (13.41 %)	99 (17.34 %)	67 (14.16 %)	
Hémorragie fœtale-maternelle (non/oui)					
non	2731 (99.82 %)	2414 (99.88 %)	567 (99.30 %)	470 (99.37 %)	< 10 ⁻³
oui	5 (0.18 %)	3 (0.12 %)	4 (0.70 %)	3 (0.63 %)	
Hypertension gestationnelle (non/oui)					
non	2569 (93.90 %)	2258 (93.42 %)	536 (93.87 %)	426 (90.06 %)	0.02
oui	167 (6.10 %)	159 (6.58 %)	35 (6.13 %)	47 (9.94 %)	
Prise de bêtabloqueurs (non/oui)					
non	2713 (99.16 %)	2395 (99.09 %)	564 (98.77 %)	471 (99.58 %)	< 10 ⁻²
oui	23 (0.84 %)	22 (0.91 %)	7 (1.23 %)	2 (0.42 %)	
Saignements vaginaux (non/oui)					
non	2355 (86.07 %)	2095 (86.68 %)	509 (89.14 %)	409 (86.47 %)	0.28
oui	381 (13.93 %)	322 (13.32 %)	62 (10.86 %)	64 (13.53 %)	

Tableau 3.6 Variables liées à l'asthme (8 variables)

Niveaux de la variable	CSI (µg/jour)				Valeur- <i>p</i>
	0	> 0-125	> 125-250	> 250	
Antagonistes des leucotriènes durant la grossesse (non/oui)					
non	2727 (99.67 %)	2398 (99.21 %)	556 (97.37 %)	417 (88.16 %)	< 10 ⁻⁴
oui	9 (0.33 %)	19 (0.79 %)	15 (2.63 %)	56 (11.84 %)	
BACA durant la grossesse (doses par semaine)					
0	1549 (56.62 %)	370 (15.3 %)	37 (6.48 %)	27 (5.71 %)	< 10 ⁻⁴
> 0 - 3	762 (27.85 %)	1233 (51.01 %)	81 (14.19 %)	32 (6.77 %)	
> 3	425 (15.53 %)	814 (33.68 %)	453 (79.33 %)	414 (87.53 %)	
BALA durant la grossesse (non/oui)					
non	2736 (100.00 %)	2245 (92.88 %)	414 (72.50 %)	249 (52.64 %)	< 10 ⁻⁴
oui	0 (0 %)	172 (7.12 %)	157 (27.50 %)	224 (47.36 %)	
Corticostéroïdes intranasaux durant la grossesse (non/oui)					
non	2540 (92.84 %)	2074 (85.81 %)	448 (78.46 %)	343 (72.52 %)	< 10 ⁻⁴
oui	196 (7.16 %)	343 (14.19 %)	123 (21.54 %)	130 (27.48 %)	
Corticostéroïdes oraux durant la grossesse (non/oui)					
non	2632 (96.20 %)	2090 (86.47 %)	444 (77.76 %)	338 (71.46 %)	< 10 ⁻⁴
oui	104 (3.80 %)	327 (13.53 %)	127 (22.24 %)	135 (28.54 %)	
Hospitalisation pour l'asthme au moins une fois durant la grossesse (non/oui)					
non	2730 (99.78 %)	2382 (98.55 %)	557 (97.55 %)	459 (97.04 %)	< 10 ⁻⁴
oui	6 (0.22 %)	35 (1.45 %)	14 (2.45 %)	14 (2.96 %)	
Sévérité de l'asthme l'année précédant la grossesse (légère/ modérée/ sévère)					
légère	2479 (90.61 %)	2044 (84.57 %)	337 (59.02 %)	118 (24.95 %)	< 10 ⁻⁴
modérée	226 (8.26 %)	277 (11.46 %)	162 (28.37 %)	184 (38.90 %)	
sévère	31 (1.13 %)	96 (3.97 %)	72 (12.61 %)	171 (36.15 %)	
Visite à l'urgence pour l'asthme au moins une fois durant la grossesse (non/oui)					
non	2566 (93.79 %)	1992 (82.42 %)	453 (79.33 %)	355 (75.05 %)	< 10 ⁻⁴
oui	170 (6.21 %)	425 (17.58 %)	118 (20.67 %)	118 (24.95 %)	

Selon les résultats des tests sur l'homogénéité, 18 covariables parmi les 28 ne sont pas distribuées de façon homogène (au seuil $\alpha = 0.05$). Plus particulièrement, nous observons que les distributions des huit variables liées à l'asthme ne sont pas homogènes à travers les groupes de traitement (voir Tableau 3.6).

3.2 Sélection des variables potentiellement confondantes par le *Bayesian Adjustment for Confounding*

En utilisant l'algorithme BAC (voir Section 2.3), nous avons sélectionné les variables potentiellement confondantes suivantes (présentées selon le regroupement en thèmes utilisé précédemment) :

- *caractéristiques de la mère ou du bébé (2 variables)* : prestataire de la sécurité du revenu (PSR), sexe du bébé;
- *pathologies chroniques de la mère (1 variable)* : syndrome antiphospholipide;
- *pathologies liées à la grossesse (6 variables)* : diabète gestationnel, éclampsie/pré-éclampsie, anémie, saignements vaginaux, complications placentaires, décollement placentaire;
- *variables liées à l'asthme (5 variables)* : béta₂-agonistes à courte action (BACA), corticostéroïdes oraux (CSO), corticostéroïdes intranasaux, au moins une visite à l'urgence, BALA.

L'âge de la mère à l'accouchement n'a pas été sélectionné comme variable potentiellement confondante par l'algorithme BAC. Étant donné l'importance clinique de la variable, nous l'avons donc également incluse dans les modèles des SPG.

Comme nous l'avons déjà mentionné au Chapitre II, les unités exposées aux BALA non exposées aux CSI ont été exclues de la cohorte de l'étude de Cossette *et al.*

(2013). Par conséquent, étant donné que la variable BALA a été sélectionnée par BAC comme une variable potentiellement confondante, l'hypothèse de positivité

$$\Pr(D(j) = l | X = x) > 0 \quad \forall j = 1, 2, 3, 4, \quad \forall l = 0, 1, \quad \forall x$$

n'est pas satisfaite. Malgré ce problème, il a été décidé de l'inclure dans nos analyses, comme dans Cossette *et al.* (2013).

Ainsi, nous avons identifié 15 caractéristiques décrivant l'unité de l'étude comme des variables potentiellement confondantes. Cet ensemble contient 10 des 13 variables incluses dans au moins un modèle des trois issues périnatales étudiées dans Cossette *et al.* (2013); les variables non sélectionnées par le BAC mais incluses dans les modèles de Cossette *et al.* (2013) sont le lieu de résidence, la sévérité de l'asthme l'année précédant la grossesse et l'hémorragie fœtale-maternelle.

3.3 Estimation des scores de propension généralisés

Nous avons utilisé les critères d'information d'Akaike (AIC) et bayésien (BIC) pour la sélection du modèle des SPG. Les valeurs de l'AIC et du BIC pour les trois modèles considérés sont présentées dans le Tableau 3.7.

Tableau 3.7 Critères AIC et BIC pour les modèles des SPG

Modèle	AIC	BIC
multinomial logit	10730.93	11094.45
des cotes proportionnelles (logit cumulatif)	11116.74	11251.37
probit cumulatif	11077.68	11212.32

Notons que les caractéristiques de l'unité (covariables) incluses dans les modèles sont celles que nous avons choisies dans la Section 3.2. Du Tableau 3.7, nous voyons que

le modèle multinomial logit présente à la fois la plus petite valeur de l'AIC et du BIC. Ainsi, nous avons obtenu les quatre estimations $\hat{r}(1, \mathbf{x}_i)$, $\hat{r}(2, \mathbf{x}_i)$, $\hat{r}(3, \mathbf{x}_i)$, $\hat{r}(4, \mathbf{x}_i)$ associées à chaque unité i ($i = 1, \dots, 6197$) à l'aide de ce modèle.

3.3.1 Distribution des rangs des SPG

Pour chaque unité de l'étude, nous ordonnons les SPG estimés $\hat{r}(1, \mathbf{x}), \dots, \hat{r}(4, \mathbf{x})$ en ordre croissant et leur attribuons les rangs de 1 à 4 :

$$\text{rang} \left(\min_j \hat{r}(j, \mathbf{x}) \right) = 1, \dots, \text{rang} \left(\max_j \hat{r}(j, \mathbf{x}) \right) = 4.$$

Il est désirable que, sur la base des covariables sélectionnées, le modèle des SPG choisi (modèle multinomial logit) montre une bonne capacité prédictive, c'est-à-dire, que le pourcentage des SPG $\hat{r}(j, \mathbf{x})$ ayant le rang = 4 soit maximal dans le groupe associé au traitement $T = j$ ($j = 1, 2, 3, 4$).

La distribution (en pourcentage) des rangs des SPG est présentée dans le Tableau 3.8. Par exemple, selon le modèle multinomial logit et parmi les unités réellement exposées au traitement $T = 1$, il y en a :

- 1.94 % dont le rang de $\hat{r}(1, \mathbf{x})$ égale 1;
- 0.55 % dont le rang de $\hat{r}(1, \mathbf{x})$ égale 2;
- 39.47 % dont le rang de $\hat{r}(1, \mathbf{x})$ égale 3;
- 58.04 % dont le rang de $\hat{r}(1, \mathbf{x})$ égale 4.

Nous voyons aussi dans le Tableau 3.8 que, même si le score $\hat{r}(3, \mathbf{x})$ est maximal pour seulement 0.18 % des unités réellement exposées au traitement $T = 3$, il y a toutefois 47.11 % des unités ce groupe de traitement dont le SPG estimé $\hat{r}(3, \mathbf{x})$ est assez élevé (rang $\hat{r} = 3$).

Tableau 3.8 Distribution des rangs des SPG

Rang	Distribution des rangs de $\hat{r}(j, x)$ chez les unités exposées à $T = j$			
	$j = 1$	$j = 2$	$j = 3$	$j = 4$
1	1.94 %	0 %	1.05 %	32.56 %
2	0.55 %	2.77 %	51.66 %	23.04 %
3	39.47 %	14.65 %	47.11 %	5.92 %
4	58.04 %	82.58 %	0.18 %	38.48 %

La distribution des SPG maximaux est présentée dans le Tableau 3.9. Nous pouvons remarquer, par exemple, que le SPG $\hat{r}(2, x)$ est le plus grand parmi les 4 scores $\hat{r}(1, x)$, $\hat{r}(2, x)$, $\hat{r}(3, x)$, $\hat{r}(4, x)$ pour :

- 41.96 % d'unités exposées au traitement $T = 1$;
- 82.58 % d'unités exposées au traitement $T = 2$;
- 75.31 % d'unités exposées au traitement $T = 3$;
- 60.04 % d'unités exposées au traitement $T = 4$.

Tableau 3.9 Distribution des SPG maximaux

Traitement	$\hat{r}(1, x)$ max	$\hat{r}(2, x)$ max	$\hat{r}(3, x)$ max	$\hat{r}(4, x)$ max
$T = 1$	58.04 %	41.96 %	0 %	0 %
$T = 2$	14.52 %	82.58 %	0.08 %	2.81 %
$T = 3$	4.38 %	75.31 %	0.18 %	20.14 %
$T = 4$	1.27 %	60.04 %	0.21 %	38.48 %

Nous voyons que le modèle des SPG choisi montre une bonne capacité prédictive pour les traitements $T = 1$ et $T = 2$. De plus, même si le score $\hat{r}(3, x)$ est maximal pour seulement 0.18 % des unités réellement exposées au traitement $T = 3$, les scores $\hat{r}(2, x)$ et $\hat{r}(4, x)$ - correspondant aux traitements adjacents $T = 2$ et $T = 4$ - comptent au total pour plus de 95% des scores maximaux (95.45 %).

3.3.2 Analyse de la propriété de balance des SPG

Dans la Sous-section 1.1.5 du Chapitre I, nous avons montré que les SPG sont des scores équilibrants (Lemme 1.1), c'est-à-dire, pour chaque niveau j du traitement T , la distribution du vecteur des covariables X est indépendante de l'indicatrice du traitement $D(j)$ conditionnellement au score de propension généralisé $r(j, X)$. Dans l'Annexe B, nous présentons les distributions de certaines covariables (PSR, prise de BACA et de CSO durant la grossesse) à travers les niveaux des indicatrices de traitement, conditionnellement ou non aux strates des quintiles des SPG. La sélection des variables PSR, BACA et CSO est pertinente puisque nous avons montré qu'elles ne sont pas distribuées de façon homogène à travers les groupes de traitement $T = j$ (voir Tableaux 3.3 et 3.6). Les Tableaux B.1 - B.3 de l'Annexe B montrent de façon similaire que PSR, BACA et CSO ne sont pas distribuées de façon homogène à travers les groupes formés par les valeurs des indicatrices $D(j)$ ($j = 1, 2, 3, 4$). Toutefois, nous pouvons observer une amélioration de la balance conditionnellement aux strates des SPG (voir Sections B.2 - B.5).

3.4 Modèles de réponses contrefactuelles et leurs estimations

Dans cette section, nous présentons les différents modèles investigués pour l'estimation des réponses contrefactuelles.

3.4.1 Modèle 1 (modèle de régression linéaire simple)

Pour modéliser les réponses contrefactuelles, nous régressons la variable réponse Y sur le SPG associé au niveau j du traitement T . Plus spécifiquement, les formules (2.1) de la Section 2.2 s'inscrivent dans un premier temps comme suit :

$$E\{Y_i \mid T = j, r(j, \mathbf{x}_i)\} = \alpha_j + \gamma_j r(j, \mathbf{x}_i), \quad j = 1, 2, 3, 4. \quad (3.1)$$

Ainsi, nous avons quatre régressions linéaires simples. Puisque les vrais SPG ne sont pas connus, dans (3.1), nous remplaçons $r(1, \mathbf{x}_i)$, $r(2, \mathbf{x}_i)$, $r(3, \mathbf{x}_i)$, $r(4, \mathbf{x}_i)$ par les estimations $\hat{r}(1, \mathbf{x}_i)$, $\hat{r}(2, \mathbf{x}_i)$, $\hat{r}(3, \mathbf{x}_i)$, $\hat{r}(4, \mathbf{x}_i)$ obtenues pour chaque unité i de la cohorte étudiée (voir Section 3.3).

En utilisant les procédures PROC REG ou PROC GLM en SAS (version 9.4), nous obtenons les estimations $\hat{\alpha}_j$, $\hat{\gamma}_j$ suivantes:

$$\begin{aligned} \hat{\alpha}_1 &= 3187.74, & \hat{\gamma}_1 &= 77.98, \\ \hat{\alpha}_2 &= 3266.61, & \hat{\gamma}_2 &= -25.69, \\ \hat{\alpha}_3 &= 3102.51, & \hat{\gamma}_3 &= 620.45, \\ \hat{\alpha}_4 &= 3198.79, & \hat{\gamma}_4 &= -116.58. \end{aligned}$$

Les valeurs $\hat{\alpha}_j$, $\hat{\gamma}_j$ ($j = 1, 2, 3, 4$) nous permettent d'obtenir les estimations $\hat{\beta}(j, r(j, \mathbf{x}_i))$ des réponses contrefactuelles pour chaque unité i de la cohorte étudiée et pour chaque niveau j du traitement T (voir *Étape 2*, Section 2.2) :

$$\hat{\beta}(j, r(j, \mathbf{x}_i)) = \hat{\alpha}_j + \hat{\gamma}_j \hat{r}(j, \mathbf{x}_i), \quad j = 1, 2, 3, 4, \quad i = 1, \dots, 6197.$$

Plus précisément, pour chaque unité i ($i = 1, \dots, 6197$), nous calculons les réponses contrefactuelles prédites pour les quatre niveaux du traitement :

$$\begin{aligned} \hat{\beta}(1, r(1, \mathbf{x}_i)) &= 3187.74 + 77.98 \cdot \hat{r}(1, \mathbf{x}_i), \\ \hat{\beta}(2, r(2, \mathbf{x}_i)) &= 3266.61 - 25.69 \cdot \hat{r}(2, \mathbf{x}_i), \\ \hat{\beta}(3, r(3, \mathbf{x}_i)) &= 3102.51 + 620.45 \cdot \hat{r}(3, \mathbf{x}_i), \\ \hat{\beta}(4, r(4, \mathbf{x}_i)) &= 3198.79 - 116.58 \cdot \hat{r}(4, \mathbf{x}_i). \end{aligned}$$

En suivant l'*Étape 3* de la Section 2.2, nous obtenons les estimations $\hat{E}\{Y(j)\}$ qui, selon le Théorème 1.1 (voir Sous-section 1.1.6), sont égaux aux $\hat{E}\{\beta(j, r(j, \mathbf{X}))\}$

($j = 1, 2, 3, 4$). Le Tableau 3.10 présente les résultats pour le premier modèle considéré (Modèle 1).

Tableau 3.10 Modèle 1 des réponses contrefactuelles (modèle de régression linéaire simple)

Modalité du traitement j	$\hat{E}\{Y(j)\}$ ($\hat{E}\{\hat{\beta}(j, r(j, x))\}$)	Écart-type de $\hat{\beta}(j, r(j, x))$	$\min \hat{\beta}(j, r(j, x))$	$\max \hat{\beta}(j, r(j, x))$
$j = 1$	3222.17	21.97	3187.74	3256.92
$j = 2$	3256.59	4.94	3245.17	3265.57
$j = 3$	3159.68	63.13	3105.42	3365.07
$j = 4$	3189.89	15.37	3108.14	3198.62

Finalement les estimations des effets causaux moyens

$$\hat{\theta}_{js} = \hat{E}\{Y(j)\} - \hat{E}\{Y(s)\}, \quad j=2, 3, 4, \quad s=1,$$

obtenues en suivant l'*Étape 4* de la Section 2.2, sont présentées dans le Tableau 3.11. Les intervalles de confiances (IC) à 95 % sont calculés en utilisant deux méthodes de *Bootstrap* : l'une basée sur la distribution normale et l'autre sur la méthode des percentiles (voir Section 2.3).

Tableau 3.11 Estimations des effets causaux moyens (Modèle 1)

Contraste	Effet causal moyen (g)	IC à 95% (distribution normale)	IC à 95% (méthode des percentiles)
$T = 2$ vs $T = 1$	34.42	(-5.32; 72.27)	(-4.80; 73.64)
$T = 3$ vs $T = 1$	-62.49	(-146.67; 19.20)	(-144.64; 19.66)
$T = 4$ vs $T = 1$	-32.28	(-110.55; 46.15)	(-111.82; 47.26)

3.4.2 Modèle 2 (modèle de Feng *et al.*)

Nous considérons maintenant le modèle de réponses contrefactuelles suggéré par Feng *et al.* (2012). Les formules (2.1) de la Section 2.2 s'inscrivent donc sous la forme

$$E\{Y_i \mid T = j, r(j, \mathbf{x}_i)\} = \alpha_j + \gamma_j g(r(j, \mathbf{x}_i)), \quad j = 1, 2, 3, 4, \quad (3.2)$$

où

$$g(r) = \log \frac{r}{1-r}.$$

Similairement au Modèle 1 (voir Sous-section 3.4.1), nous obtenons les estimations $\hat{\beta}(j, r(j, \mathbf{x}_i))$ des réponses contrefactuelles, les estimations $\hat{E}\{Y(j)\} = \hat{E}\{\beta(j, r(j, \mathbf{x}))\}$ et les estimations des effets causaux moyens $\hat{\theta}_{js}$ ($j = 2, 3, 4, s = 1$). Les résultats sont présentés dans les Tableaux 3.12 et 3.13.

Tableau 3.12 Modèle 2 des réponses contrefactuelles (modèle de Feng *et al.*)

Modalité du traitement j	$\hat{E}\{Y(j)\}$ ($\hat{E}\{\hat{\beta}(j, r(j, \mathbf{x}))\}$)	Écart-type de $\hat{\beta}(j, r(j, \mathbf{x}))$	$\min \hat{\beta}(j, r(j, \mathbf{x}))$	$\max \hat{\beta}(j, r(j, \mathbf{x}))$
$j = 1$	3195.24	96.00	2833.31	3261.86
$j = 2$	3256.95	5.72	3243.70	3272.89
$j = 3$	3180.55	46.67	3106.63	3269.35
$j = 4$	3235.64	48.69	3102.61	3303.05

Tableau 3.13 Estimations des effets causaux moyens (Modèle 2)

Contraste	Effet causal moyen (g)	IC à 95% (distribution normale)	IC à 95% (méthode des percentiles)
$T = 2$ vs $T = 1$	61.71	(2.16; 120.88)	(3.12; 120.30)
$T = 3$ vs $T = 1$	-14.70	(-128.17; 89.09)	(-123.98; 94.60)
$T = 4$ vs $T = 1$	-40.39	(-89.65; 173.45)	(-92.77; 173.55)

3.4.3 Modèle 3 (modèle de régression linéaire simple sur une transformation bornée des SPG)

Dans le Modèle 2 (voir Sous-section 3.4.2), une transformation $g(r)$ des SPG est utilisée comme variable exogène (suggestion de Feng *et al.*), mais $g(r)$ n'est pas bornée sur l'intervalle $(0; 1)$ tandis que la variable réponse Y (poids du bébé à la naissance) est bornée en raison de son interprétation biologique. En effet,

$$\lim_{r \rightarrow 0+} g(r) = -\infty, \quad \lim_{r \rightarrow 1-} g(r) = +\infty,$$

ce qui implique que le Modèle 2 est très sensible aux valeurs extrêmes (petites et grandes) des SPG. Ce fait nous a incités à considérer une autre transformation des SPG :

$$h(r) = \log(1 + r).$$

Celle-ci est continue et bornée sur l'intervalle $(0; 1)$, et

$$\lim_{r \rightarrow 0+} h(r) = 0, \quad \lim_{r \rightarrow 1-} h(r) = \log(2).$$

Les résultats associés au Modèle 3 des réponses contrefactuelles sont présentés dans les Tableaux 3.14 et 3.15.

Tableau 3.14 Modèle 3 des réponses contrefactuelles (modèle de régression linéaire simple sur une transformation bornée des SPG)

Modalité du traitement j	$\hat{E}\{Y(j)\}$ ($\hat{E}\{\hat{\beta}(j, r(j, \mathbf{x}))\}$)	Écart-type de $\hat{\beta}(j, r(j, \mathbf{x}))$	$\min \hat{\beta}(j, r(j, \mathbf{x}))$	$\max \hat{\beta}(j, r(j, \mathbf{x}))$
$j = 1$	3220.87	24.15	3178.27	3256.35
$j = 2$	3256.59	4.94	3246.51	3266.41
$j = 3$	3160.61	62.15	3105.47	3347.47
$j = 4$	3193.11	17.25	3111.61	3203.65

Tableau 3.15 Estimations des effets causaux moyens (Modèle 3)

Contraste	Effet causal moyen (g)	IC à 95% (distribution normale)	IC à 95% (méthode des percentiles)
$T = 2$ vs $T = 1$	35.73	(-4.90; 74.60)	(-4.26; 75.71)
$T = 3$ vs $T = 1$	-60.25	(-147.20; 23.15)	(-144.88; 24.38)
$T = 4$ vs $T = 1$	-27.76	(-109.58; 53.98)	(-110.24; 54.72)

3.4.4 Modèle 4 (modèle de régression linéaire généralisée sur les strates des SPG)

Pour le Modèle 4, nous créons de nouvelles variables exogènes à partir des déciles des SPG pour les traitements $T = 1, 2$ (les nombre d'unités dans les sous-cohortes correspondantes sont respectivement 2736 et 2417), et à partir des quintiles des SPG pour $T = 3, 4$ (les nombre d'unités dans les sous-cohortes correspondantes sont respectivement 571 et 473). Plus précisément, pour les modalités $j = 1, 2$ du traitement T , nous définissons les variables binaires

$$\begin{aligned}
 g_1(\hat{r}(j, x)) &\stackrel{\text{def}}{=} I(\hat{r}(j, x) \leq q_j(10)), \\
 g_2(\hat{r}(j, x)) &\stackrel{\text{def}}{=} I(q_j(10) < \hat{r}(j, x) \leq q_j(20)), \\
 &\dots \\
 g_9(\hat{r}(j, x)) &\stackrel{\text{def}}{=} I(q_j(80) < \hat{r}(j, x) \leq q_j(90)),
 \end{aligned}$$

où $I(M)$ est l'indicatrice de l'ensemble M et $q_j(10), \dots, q_j(90)$ sont respectivement le 1^{er}, ..., et le 9^e déciles de $\hat{r}(j, x)$.

Pour les modalités $j = 3, 4$ du traitement T , nous définissons les variables

$$g_1(\hat{r}(j, x)) \stackrel{\text{def}}{=} I(\hat{r}(j, x) \leq q_j(20)),$$

$$g_2(\hat{r}(j, \mathbf{x})) \stackrel{\text{def}}{=} I(q_j(20) < \hat{r}(j, \mathbf{x}) \leq q_j(40)),$$

$$g_3(\hat{r}(j, \mathbf{x})) \stackrel{\text{def}}{=} I(q_j(40) < \hat{r}(j, \mathbf{x}) \leq q_j(60)),$$

$$g_4(\hat{r}(j, \mathbf{x})) \stackrel{\text{def}}{=} I(q_j(60) < \hat{r}(j, \mathbf{x}) \leq q_j(80)),$$

où $q_j(20)$, $q_j(40)$, $q_j(60)$, $q_j(80)$ sont respectivement le 1^{er}, le 2^e, le 3^e et le 4^e quintiles de $\hat{r}(j, \mathbf{x})$.

Pour le Modèle 4, les formules (2.1) de la Section 2.2 s'inscrivent sous la forme

$$E\{Y_i \mid T = j, r(j, \mathbf{x}_i)\} = \alpha_j + \sum_{l=1}^L \gamma_{jl} g_l(r(j, \mathbf{x}_i)), \quad j = 1, 2, 3, 4, \quad (3.3)$$

où $L = 9$ pour $j = 1, 2$ et $L = 4$ pour $j = 3, 4$. Les Tableaux 3.16 et 3.17 présentent les estimations $\hat{E}\{Y(j)\} = \hat{E}\{\beta(j, r(j, \mathbf{x}))\}$ et les estimations des effets causaux moyens $\hat{\theta}_{js}$ ($j = 2, 3, 4$ et $s = 1$).

Tableau 3.16 Modèle 4 des réponses contrefactuelles (modèle de régression linéaire généralisée sur les strates des SPG)

Modalité du traitement j	$\hat{E}\{Y(j)\}$ ($\hat{E}\{\hat{\beta}(j, r(j, \mathbf{x}))\}$)	Écart-type de $\hat{\beta}(j, r(j, \mathbf{x}))$	$\min \hat{\beta}(j, r(j, \mathbf{x}))$	$\max \hat{\beta}(j, r(j, \mathbf{x}))$
$j = 1$	3223.45	36.34	3187.72	3308.87
$j = 2$	3261.66	53.84	3183.79	3362.57
$j = 3$	3212.31	55.31	3155.60	3419.02
$j = 4$	3205.03	36.67	3082.96	3219.41

Tableau 3.17 Estimations des effets causaux moyens (Modèle 4)

Contraste	Effet causal moyen (g)	IC à 95% (distribution normale)	IC à 95% (méthode des percentiles)
$T = 2$ vs $T = 1$	38.21	(-1.39; 76.32)	(-0.83; 77.25)
$T = 3$ vs $T = 1$	-11.14	(-91.39; 66.80)	(-90.27; 67.98)
$T = 4$ vs $T = 1$	-18.42	(-95.16; 58.74)	(-94.60; 57.76)

3.4.5 Valeurs de R^2 , R^2 ajusté, AIC, BIC des Modèles 1 – 4

Nous présentons dans le Tableau 3.18 les valeurs de R^2 , R^2 ajusté, AIC et BIC des Modèles 1 – 4 des réponses contrefactuelles (voir Sous-sections 3.4.1 - 3.4.4). Selon les valeurs de ces critères, nous ne pouvons pas constater une évidence univoque en faveur de l'un des quatre modèles investigués. Toutefois, le Modèle 4 des réponses contrefactuelles possède le nombre maximal (9 sur 16) des meilleures valeurs des critères (en gras) comparativement aux autres modèles. De plus, contrairement aux autres modèles, celui-ci n'impose pas une structure continue sur les courbes de régression (la partie à droite de l'équation (3.3) est une fonction en escalier dont les points de discontinuité sont les déciles ou les quintiles des SPG correspondants).

Tableau 3.18 Valeurs de R^2 , R^2 ajusté, AIC, et BIC des Modèles 1 - 4

Modalité du traitement j	Critère	Modèle 1	Modèle 2	Modèle 3	Modèle 4
$j = 1$	R^2	0.0010	0.0012	0.0011	0.0047
	R^2 ajusté	0.0006	0.0008	0.0007	0.0014
	AIC	37727	37727	37727	37733
	BIC	35001	35001	35001	35054
$j = 2$	R^2	0.0001	0.0001	0.0001	0.0091
	R^2 ajusté	-0.0004	-0.0003	-0.0004	0.0054
	AIC	33028	33028	33028	33022
	BIC	30621	30621	30624	30661
$j = 3$	R^2	0.0095	0.0025	0.0085	0.0264
	R^2 ajusté	0.0078	0.0007	0.0067	0.0195
	AIC	7874	7878	7875	7870
	BIC	7309	7314	7310	7319
$j = 4$	R^2	0.0017	0.0028	0.0018	0.0071
	R^2 ajusté	-0.0005	0.0006	-0.0003	-0.0013
	AIC	6626	6625	6526	6529
	BIC	6059	6059	6059	6075

3.5 Autres modèles de réponses contrefactuelles

Dans cette sous-section, nous présentons des modèles alternatifs considérés pour la modélisation des réponses contrefactuelles. Aucun de ces modèles n'a toutefois été retenu au final.

3.5.1 Modèles par splines cubiques

Nous avons également modélisé les réponses contrefactuelles avec un modèle par splines cubiques (voir Montgomery *et al.*, 2012, p. 230) en utilisant $\hat{r}(j, \mathbf{x})$ comme variable indépendante et en prenant les déciles ou les quantiles de $\hat{r}(j, \mathbf{x})$ pour les nœuds (dépendamment du nombre d'observations dans la sous-cohorte associée au traitement $T=j$, $j=1, 2, 3, 4$). Plus précisément, les formules (2.1) de la Section 2.2 s'inscrivent, pour ce modèle, sous la forme

$$E\{Y_i | T = j\} = \sum_{m=0}^3 \alpha_{jm} r(j, \mathbf{x}_i)^m + \sum_{l=1}^L \beta_{jl} (r(j, \mathbf{x}_i) - t_l)_+^3,$$

où $j=1, 2, 3, 4$, les nœuds t_l sont les déciles du SPG estimé $\hat{r}(j, \mathbf{x})$ pour $j=1, 2$ (ainsi, $L=9$), les nœuds t_l sont les quintiles de $\hat{r}(j, \mathbf{x})$ pour $j=3, 4$ (ainsi, $L=4$), et

$$(r(j, \mathbf{x}_i) - t_l)_+ = \begin{cases} r(j, \mathbf{x}_i) - t_l & \text{si } r(j, \mathbf{x}_i) > t_l, \\ 0 & \text{si } r(j, \mathbf{x}_i) \leq t_l. \end{cases}$$

Selon ce modèle, l'écart-type de l'ensemble de valeurs prédites des réponses contrefactuelles $\hat{\beta}(1, r(1, \mathbf{x}_i))$, $i=1, \dots, 6197$, est égal à 290.54 g, substantiellement plus grand que ceux associés au Modèle 1 présenté plus haut.

Nous avons aussi considéré un modèle par splines cubiques pour le Modèle 2 (i.e., où la variable indépendante utilisée est $\log(r(j, \mathbf{x}_i)/(1 - r(j, \mathbf{x}_i)))$). Puisque ce type de modèles est extrêmement sensible aux petites et aux grandes valeurs de la variable exogène, nous avons obtenu des résultats invraisemblables comme des valeurs prédites négatives du poids du bébé à la naissance (par exemple, $\hat{E}\{Y(1)\} = \hat{E}\{\beta(1, r(1, \mathbf{x}))\} = -122405.94$ g).

Similairement au Modèle 1, le modèle par splines cubiques associé au Modèle 3 mène à un écart-type de valeurs prédites des réponses contrefactuelles $\hat{\beta}(1, r(1, \mathbf{x}))$ élevé (351.17 g).

3.5.2 Modèles contrefactuels avec poids tronqués

Tous les modèles de réponses contrefactuelles mentionnés plus haut ont aussi été ajustés avec des SPG tronqués au niveau 0.001. En effet, notons par exemple que 8.92 % des unités possèdent un SPG estimé $\hat{\tau}(1, \mathbf{x})$ inférieur à 0.001. Pour les Modèles 1 – 4, la troncation ne changeait pas significativement les estimations des effets causaux moyens et leurs intervalles de confiance. Pour les modèles avec splines, la troncation n'améliorait que partiellement la qualité des estimations ou la plausibilité des valeurs prédites des réponses contrefactuelles.

3.6 Estimations des effets moyens causaux par la régression linéaire ajustée (Modèle de référence)

Nous présentons maintenant l'approche classique par la régression linéaire ajustée. Plus précisément, pour estimer les effets causaux d'intérêt, nous régressons la variable réponse sur les variables confondantes sélectionnées dans la Section 3.2 et

les indicatrices $D(j)$ d'exposition aux traitements $T = j$, $j = 2, 3, 4$. Ainsi, l'équation du Modèle de référence s'inscrit comme suit :

$$E\{Y_i \mid D_i(2), D_i(3), D_i(4), \mathbf{x}_i\} = \alpha_j + \sum_{j=2}^4 \gamma_j D_i(j) + \boldsymbol{\beta}' \mathbf{x}_i.$$

Les coefficients estimés $\hat{\gamma}_2$, $\hat{\gamma}_3$, $\hat{\gamma}_4$ sont respectivement les estimations des effets causaux moyens $\hat{\theta}_{js}$ ($j=2, 3, 4$ et $s=1$). Les résultats sont présentés dans le Tableau 3.19.

Tableau 3.19 Estimations des effets causaux moyens (Modèle de référence)

Contraste	Effet causal moyen (g)	IC à 95%
$T=2$ vs $T=1$	30.41	(-4.36; 65.17)
$T=3$ vs $T=1$	19.25	(-39.95; 78.46)
$T=4$ vs $T=1$	-28.23	(-96.32; 39.87)

Pour le Modèle de référence, $R^2 = 0.0672$, R^2 ajusté = 0.0642, AIC = 84775 et BIC = 78717.

CHAPITRE IV

DISCUSSION ET CONCLUSIONS

4.1 Discussion des résultats

Le Tableau 4.1 est un tableau comparatif des résultats non ajustés (voir Section 3.1) et des résultats ajustés basés sur les analyses effectuées dans les Sections 3.4 et 3.6.

Tableau 4.1 Comparaison des estimations des effets causaux moyens (en grammes)

Contraste	Effet observé moyen (i.e. non ajusté)	Effet causal moyen				
		Modèle 1	Modèle 2	Modèle 3	Modèle 4	Régression ajustée
$T = 2$ vs $T = 1$	18.06	34.42	61.71*	35.73	38.21	30.41
$T = 3$ vs $T = 1$	-7.25	-62.49	-14.70	-60.25	-11.14	19.25
$T = 4$ vs $T = 1$	-72.24*	-32.28	-40.39	-27.76	-18.43	-28.23

* Le résultat est statistiquement significatif.

Tous les modèles investigués (Modèles 1 – 4, Modèle de référence) montrent un effet protecteur des faibles doses (> 0 -125 $\mu\text{g}/\text{jour}$) de CSI en comparaison à l'absence de traitement par les CSI. Le Modèle 2 présente un résultat statistiquement significatif pour le contraste en question ($T = 2$ vs $T = 1$). L'effet moyen observé de 18.06 g indique la même tendance pour les groupes comparés.

Pour les doses > 125 -250 $\mu\text{g}/\text{jour}$, les modèles basés sur les SPG (Modèles 1 - 4) montrent des effets négatifs. L'effet moyen observé est aussi négatif (-7.25 g) pour les groupes comparés ($T = 3$ vs $T = 1$). Toutefois, selon le modèle de régression ajusté, il y a un effet légèrement protecteur pour ce niveau de doses de CSI comparativement à l'absence de traitement par les CSI.

Tous les modèles montrent un effet négatif des doses de CSI > 250 µg/jour. Ainsi une réduction non statistiquement significative du poids à la naissance des bébés nés de mères ayant été exposées aux plus fortes doses de CSI est observée. L'effet moyen observé est aussi négatif (- 72.24 g), et celui-ci est statistiquement significativement différent de zéro.

Les valeurs des critères d'information (voir Tableau 3.18) ne nous permettent pas de faire un choix univoque d'un des Modèles 1 – 4, mais nous pouvons remarquer que ceux-ci montrent les mêmes tendances dans les estimations des effets causaux d'intérêt. Ainsi, une telle uniformité dans les tendances est un argument en faveur de la robustesse des estimations obtenues par les Modèles 1 – 4.

En conclusion, nos résultats n'apportent pas d'évidence supplémentaire forte pour suggérer une contre-indication de l'utilisation des CSI en ce qui concerne le poids de naissance des bébés.

4.2 Limitations de la méthodologie des SPG étudiée

Dans cette section, nous discutons des diverses difficultés et limitations que nous avons rencontrées dans l'implémentation des SPG dans le cadre de ce mémoire.

4.2.1 Limitations dues aux données

Comme toutes les méthodes causales utilisées dans un contexte observationnel, les méthodes basées sur les SPG demandent une sélection attentionnée des covariables potentiellement confondantes. Le choix des variables à inclure dans les modèles causaux est souvent difficile, et toute omission de variables (mesurées ou non) peut mener à des estimations biaisées. Différentes approches pour le choix des variables

mesurées à inclure dans les modèles de SP ont entre autres été proposées par Rubin et Thomas (1996), Hirano et Imbens (2001), Brookhart *et al.* (2006).

Dans le cadre de notre étude, nous devions initialement utiliser intégralement les variables de l'ensemble initial établi par Cossette *et al.* (2013) dans nos modèles multinomiaux de SPG. Toutefois, la question d'une sélection des variables potentiellement confondantes s'est posée puisqu'un problème de *quasi-complet separation of data points* (Albert et Anderson, 1984) a été détecté par SAS durant la modélisation des SPG. Notons qu'un tel problème rend les estimations calculées douteuses (Allison, 2008). Une des solutions à ce problème consiste en la réduction de l'ensemble initial des covariables (SAS Notes, s.d.). Dans notre recherche, nous avons donc effectué une sélection des variables potentiellement confondantes en utilisant l'algorithme BAC (voir Section 2.3) à partir de l'ensemble initial des covariables. Par ailleurs, il faut tenir compte de la possibilité que l'ensemble initial (voir Sous-section 2.1) ne contienne pas toutes les variables potentiellement confondantes, et qu'un biais résiduel persiste sur la base des variables sélectionnées. Par exemple, l'information sur le poids de la mère, la consommation de drogues illicites, la nutrition de la mère ne sont pas disponibles dans les données de Cossette *et al.* (2013). L'information sur le tabagisme maternel n'est également pas contenue dans l'ensemble initial des covariables.

En analysant le Tableau 3.10 (voir Sous-section 3.3.1), nous émettons l'hypothèse que l'ensemble initial des covariables (et, par conséquent, l'ensemble des variables indépendantes dans le modèle des SPG) ne contient pas les variables les plus discriminantes pour le traitement $T=3$ ($CSI > 125-250 \mu\text{g/jour}$). Une meilleure compréhension du mécanisme d'allocation du traitement pour ces doses intermédiaires serait probablement nécessaire pour s'assurer du contrôle adéquat de la confusion dans l'estimation du contraste associé.

Il est aussi important de préciser que les variables potentiellement confondantes qui interviennent dans les estimations des SPG devraient, par définition, être des variables de prétraitement (i.e., des variables mesurées avant le traitement ou qui précèdent l'exposition au traitement). Toutefois, l'ensemble initial contient aussi des covariables qui ne sont pas des variables de ce type (par exemple, la prise des corticostéroïdes oraux et intranasaux durant la grossesse; en fait; toutes les variables qui sont mesurées pendant la grossesse peuvent être survenues après l'exposition aux CSI). Par conséquent, il y a un certain nombre de variables sélectionnées par BAC, qui ne satisfont pas cette condition. Ces variables sont toutefois vues comme des remplacements (*proxies*) pour des variables confondantes non mesurées. L'impact réel de l'utilisation de telles variables est difficile à établir.

Une autre limitation des données est que les doses de CSI sont des doses prescrites; elles sont en fait des estimations des doses réellement prises par les femmes. Cette limitation nous semble assez importante du fait que la cohorte est constituée de femmes enceintes. Puisqu'en général les femmes enceintes ont des inquiétudes par rapport à la prise de fortes doses de médicaments, nous croyons que, dans notre étude, un certain nombre de femmes qui ont été classifiées comme exposées au traitement $T=4$ (le traitement qui est associé, selon les données brutes, aux plus petits poids des bébés) pourrait n'avoir réellement reçu que le traitement $T=3$ ou même le traitement $T=2$. Ainsi, nous croyons qu'il y a y possiblement une mauvaise classification du traitement et que celle-ci est peut-être plus accentuée pour les fortes doses de CSI. Ceci pourrait impliquer que l'effet causal moyen θ_{41} est sous-estimé.

Une autre source d'erreur possible se trouve dans la méthode de mesure de la variable réponse (le poids du bébé à la naissance). Plus précisément, 64.87 % des poids observés sont sujets à une erreur de mesure d'au plus 100 grammes (les poids des bébés nés avant le mois d'avril de 2006 sont arrondis au 100 grammes). Ceci limite

en fait l'impact des résultats obtenus précédemment puisque tous les effets estimés sont inférieurs à 100 grammes (en valeur absolue).

4.2.2 Limitations dues à l'utilisation de l'algorithme BAC

Pour sélectionner les variables potentiellement confondantes, nous avons appliqué l'algorithme BAC (voir Section 2.3), dont l'implémentation n'est pas disponible pour des traitements multiples. Ainsi, pour implémenter cet algorithme dans notre cas, nous avons dû reparamétriser la variable de traitement (à quatre modalités) en une variable à deux modalités (0 : pas de doses de CSI; 1 : doses positives de CSI). L'impact de cette reparamétrisation est difficile à juger. Possiblement, l'ensemble des variables choisies par BAC pourrait avoir exclu certaines variables confondantes qui sont plus spécifiquement associées à l'une ou l'autre des catégories de dose de CSI.

Une solution envisagée pour ce problème est d'appliquer l'algorithme BAC binaire pour chacune des indicatrices de traitement $D(j)$, $j = 1, 2, 3, 4$. L'ensemble final des covariables pourrait être l'union des ensembles des covariables choisies par les quatre procédures appliquées séparément.

4.2.3 Limitations dues aux choix du modèle des SPG

Dans le cadre de notre travail, nous avons considéré trois types de modèles pour les SPG : multinomial logit, des cotes proportionnelles, probit cumulatif. Chacun de ces modèles demande que certaines hypothèses soient respectées : l'hypothèse IIA (*Independence of Irrelevant Alternatives*; voir (1.15)) pour le modèle multinomial logit et l'hypothèse de proportionnalité (1.19) pour les modèles cumulatifs. Nous avons choisi, sur la base des valeurs des critères d'information, le modèle multinomial logit, pour lequel le test de Hausman (Cheng et Long, 2007) peut être

appliqué pour tester l'hypothèse IIA. Notons que ce test n'est présentement pas intégré en SAS. De façon conceptuelle, il est en fait plausible que l'hypothèse IIA ne soit pas respectée dans notre contexte puisque nos alternatives consistent en différentes doses d'un même médicament.

Nous avons aussi considéré, en suivant Tchernis *et al.* (2005), l'utilisation de modèles multinomiaux plus flexibles (imposant moins de contraintes), comme le logit emboîté et le multinomial probit. Malheureusement, l'application de ces modèles dans notre étude a été techniquement difficile (e.g., problèmes de convergence de l'algorithme d'estimation). Pour contourner les contraintes liées au choix du modèle des SPG, Feng *et al.* (2012) insistent sur l'éventuelle utilisation d'une approche non paramétrique pour la modélisation des SPG. Ceci pourrait être exploré dans le futur.

4.2.4 Limitations dues aux choix des modèles des réponses contrefactuelles

Le choix du modèle de réponses contrefactuelles a représenté une grande difficulté dans notre étude. En effet, aucun des modèles finaux présentés ne s'est réellement démarqué quant à la qualité de son ajustement. Par ailleurs, les faibles valeurs de R^2 obtenues doivent être mises en perspective du fait qu'un R^2 nul est attendu si les données ne sont pas sujettes à un biais de confusion. Parmi les quatre modèles de réponses contrefactuelles présentés (voir Section 3.4), trois modèles (Modèles 1 - 3) imposent une structure continue sur la courbe de régression. Conceptuellement, nous penchons en faveur du Modèle 4 pour estimer les réponses contrefactuelles (voir Sous-section 3.4.4), puisque celui-ci est un modèle non paramétrique. Par ailleurs, les modèles de réponses basés sur les percentiles des scores de propension ordinaires et généralisés sont souvent utilisés en pratique (Yanovitzky *et al.*, 2005; Huang *et al.*, 2005).

4.3 Avantages de la méthodologie des SPG

Dans notre étude, chaque étape de l'application de la méthodologie des SPG aux données de la cohorte a révélé un grand nombre de questions qui ont inspiré des réflexions profondes sur la nature des données. Contrairement à l'approche classique par régression ajustée dont l'implémentation est directe, l'approche par SPG nous force à nous attarder sur le traitement étudié et ses mécanismes d'allocation, la nature des covariables et leur potentiel d'être des variables confondantes, sur les particularités des modélisations, etc. Ainsi, à notre avis, le plus grand avantage de la méthodologie des SPG étudiée est conceptuel, du fait qu'il met en évidence les problèmes liés aux données (par exemple, la satisfaction de l'hypothèse de positivité; voir Section 3.2) et nous met en garde contre une possible interprétation erronée des résultats.

Généralement, les modèles basés sur les SP sont préférables lorsque la modélisation du traitement pose moins de problèmes que la modélisation de la variable réponse (par exemple, dans le cas d'une variable réponse discrète quand l'occurrence d'une modalité de la réponse est un événement rare; voir Austin (2011), Stürmer *et al.* (2006)).

4.4 Les problèmes à considérer dans le futur

Voici une liste d'éléments de recherche qui pourraient être investigués dans le futur :

1. Pour éviter les difficultés liées à l'analyse de données groupées, nous n'avons sélectionné que la dernière grossesse d'une femme. Ainsi, nous avons exclu 1177 unités de la cohorte de Cossette *et al.* (2013). Une approche qui permet de tenir compte de ces unités devrait idéalement être élaborée.

2. L'innocuité du traitement des femmes enceintes asthmatiques par les BALA est une question qui se pose dans plusieurs recherches épidémiologiques et qui demande des études complémentaires (Ulrik *et al.*, 2013). Dans notre étude, nous avons inclus la variable BALA comme une variable confondante. Compte tenu de la possible interaction entre les CSI et les BALA, une recherche où la variable traitement est définie comme la combinaison des CSI et des BALA est recommandée.

3. Une des variables fortement associées au poids du bébé à la naissance est la durée de la grossesse. Nous n'excluons pas la possibilité que cette variable soit un médiateur entre l'exposition aux CSI et l'issue étudiée : une partie des effets des CSI pourrait être à travers la diminution de la durée de gestation, qui elle a un impact sur le poids des bébés. Dans ce contexte, l'inclusion de cette variable dans les modèles causaux considérés n'est pas recommandée du fait que cela change l'interprétation des paramètres estimés et que cela pourrait aussi induire un biais dans les estimations (Yanovitzky *et al.*, 2005). D'autre part, puisque la durée de la grossesse est le prédicteur possiblement le plus fort pour le poids du bébé à la naissance, l'inclusion de celle-ci dans les analyses pourrait quant à elle réduire la variance des estimations. Ainsi, nous trouvons qu'il serait important d'investiguer davantage cette problématique de compromis entre le biais et la variance des estimations.

4.5 Conclusion

Les méthodes d'estimation d'effets causaux basées sur les scores de propension (ordinaires ou généralisés) sont de plus en plus populaires dans les études observationnelles. En se basant sur l'expérience de la recherche effectuée dans le cadre de ce mémoire, nous partageons l'avis de Stürmer *et al.* (2006) que l'approche par les scores de propension ne devrait être considérée comme un remplacement

automatique et universel des méthodes par la régression multivariée. Dans le cadre de cette recherche, cette nouvelle approche nous a toutefois permis de confirmer les résultats obtenus par l'approche par régression ajustée. En comparaison avec cette approche classique, nous croyons que l'approche par scores de propension généralisés nous force à cadrer les analyses dans une perspective causale plus formelle, ce qui ne peut qu'être bénéfique lorsque vient de temps d'émettre des recommandations de santé publique aussi importantes que celles avancées dans ce mémoire.

ANNEXE A

DIAGNOSTIQUES DE NORMALITÉ DE LA DISTRIBUTION NON AJUSTÉE DE LA VARIABLE RÉPONSE

Nous présentons dans cette annexe les diagrammes Quantile-Quantile (*Q-Q plots*) du poids à la naissance du bébé pour chaque modalité du traitement T (différentes doses de CSI).

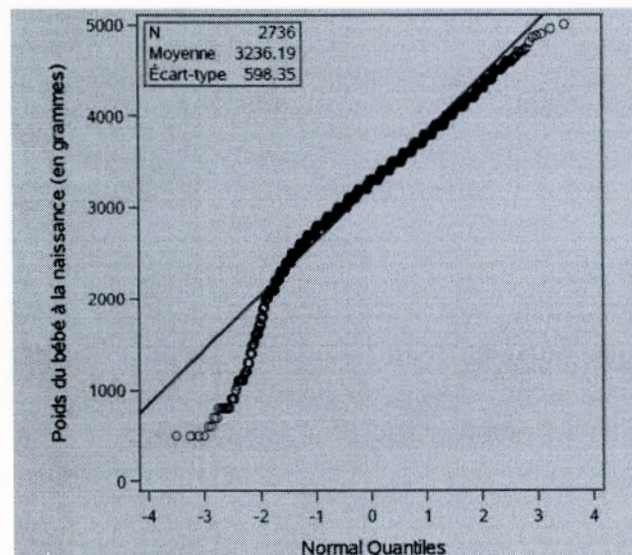


Figure A.1 Diagramme Quantile-Quantile pour le poids de naissance du bébé, $T = 1$

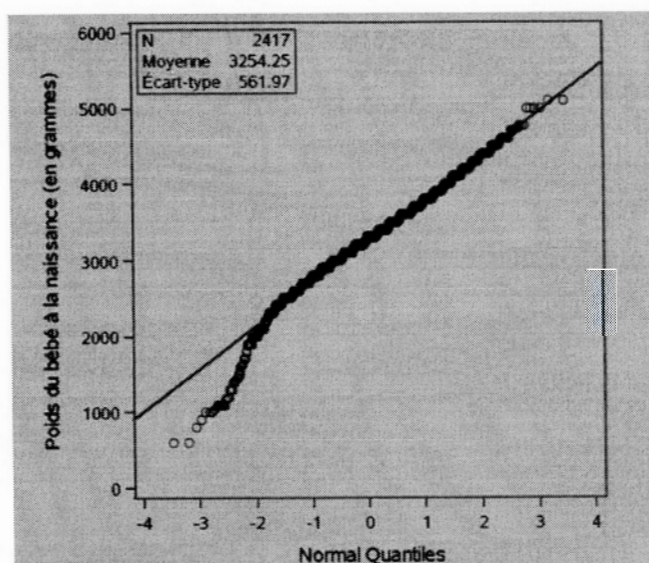


Figure A.2 Diagramme Quantile-Quantile pour le poids de naissance du bébé, $T=2$

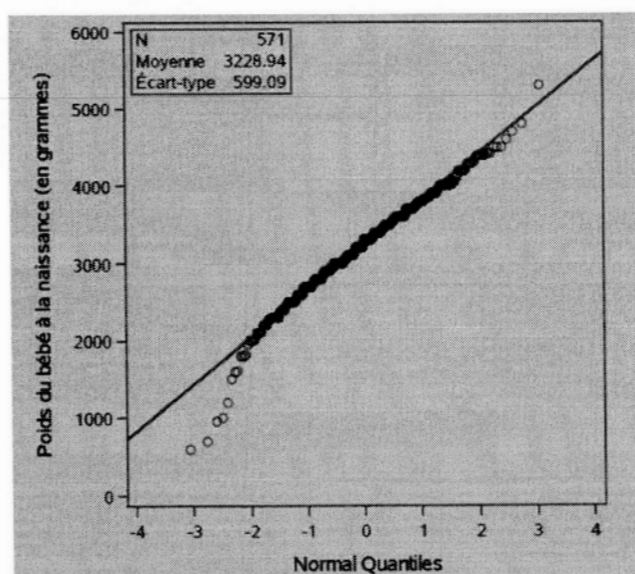


Figure A.3 Diagramme Quantile-Quantile pour le poids de naissance du bébé, $T=3$

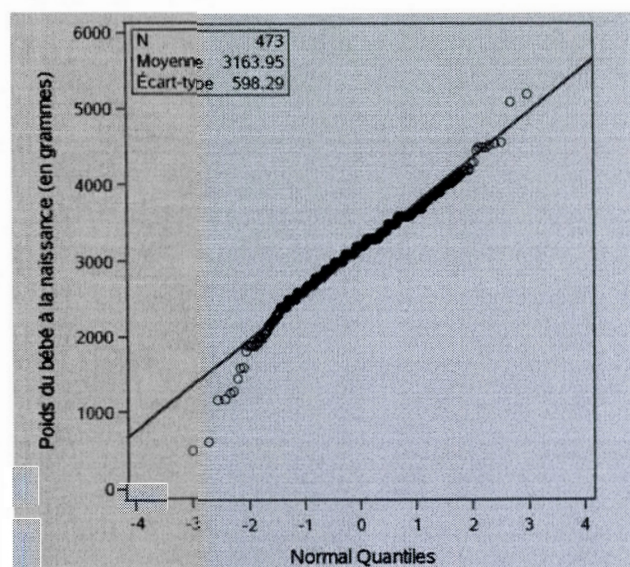


Figure A.4 Diagramme Quantile-Quantile pour le poids de naissance du bébé, $T = 4$

Les résultats des tests de Kolmogorov-Smirnov, d'Anderson-Darling et de Shapiro-Wilk (pour les groupes de petite taille) sur la normalité du poids du bébé à la naissance dans chaque catégorie de traitement sont présentés dans le Tableau A.1

Tableau A.1 Tests sur la normalité de la distribution du poids du bébé à la naissance par modalité de traitement

Traitement	Nombre d'observations	Test	Valeur- p
$T = 1$	2736	Kolmogorov-Smirnov	< 0.010
		Anderson-Darling	< 0.005
$T = 2$	2417	Kolmogorov-Smirnov	< 0.010
		Anderson-Darling	< 0.005
$T = 3$	571	Kolmogorov-Smirnov	< 0.010
		Anderson-Darling	< 0.005
		Shapiro-Wilk	< 0.0001
$T = 4$	473	Kolmogorov-Smirnov	< 0.010
		Anderson-Darling	< 0.005
		Shapiro-Wilk	< 0.0001

ANNEXE B

BALANCE DES VARIABLES PSR, BACA, CSO

B.1 Distributions des variables PSR, BACA, CSO conditionnellement aux indicatrices de traitement

Dans les Tableaux B.1 - B.3 ci-dessous, nous présentons les distributions des variables PSR, BACA, CSO conditionnellement aux indicatrices de traitement $D(j)$, $j = 1, 2, 3, 4$. Les tests du χ^2 ou les tests exacts de Fisher (pour les variables avec des faibles effectifs théoriques) ont été utilisés pour tester les hypothèses sur l'homogénéité. Les valeurs- p sont données dans les dernières colonnes des Tableaux B.1 - B.3. Selon les résultats de ces tests, les variables PSR, BACA, CSO ne sont pas distribuées de façon homogène (au seuil $\alpha = 0.05$) à travers les groupes formés par les valeurs des indicatrices $D(j) = 0, 1$, $j = 1, 2, 3, 4$.

Tableau B.1 Distribution de la variable PSR conditionnellement à l'indicatrice de traitement $D(j)$

j	Niveau de la variable	$D(j) = 0$	$D(j) = 1$	Valeur- p
1	non	1446 (41.78 %)	1366 (49.93 %)	$< 10^{-4}$
	oui	2015 (58.22 %)	1370 (50.07 %)	
2	non	1764 (46.67 %)	1048 (43.36 %)	0.01
	oui	2016 (53.33 %)	1369 (56.64 %)	
3	non	2579 (45.84 %)	233 (40.81 %)	0.02
	oui	3047 (54.16 %)	338 (59.19 %)	
4	non	2647 (46.24 %)	165 (34.88 %)	$< 10^{-4}$
	oui	3077 (53.76 %)	308 (65.12 %)	

Tableau B.2 Distribution de la variable BACA (doses par semaine) conditionnellement à l'indicatrice de traitement $D(j)$

j	Niveau de la variable	$D(j) = 0$	$D(j) = 1$	Valeur- p
1	0	434 (12.54 %)	1549 (56.62 %)	< 10^{-4}
	> 0 - 3	1346 (38.89 %)	762 (27.85 %)	
	> 3	1681 (48.57 %)	425 (15.53 %)	
2	0	1613 (42.67 %)	370 (15.31 %)	< 10^{-4}
	> 0 - 3	875 (23.15 %)	1233 (51.01 %)	
	> 3	1292 (34.18 %)	814 (33.68 %)	
3	0	1946 (34.59 %)	37 (6.48 %)	< 10^{-4}
	> 0 - 3	2027 (36.03 %)	81 (14.19 %)	
	> 3	1653 (29.38 %)	453 (79.33 %)	
4	0	1956 (34.17 %)	27 (5.71 %)	< 10^{-4}
	> 0 - 3	2076 (36.27 %)	32 (6.77 %)	
	> 3	1642 (29.56 %)	414 (87.53 %)	

Tableau B.3 Distribution de la variable CSO conditionnellement à l'indicatrice de traitement $D(j)$

j	Niveau de la variable	$D(j) = 0$	$D(j) = 1$	Valeur- p
1	non	2872 (82.98 %)	2632 (96.20 %)	< 10^{-4}
	oui	589 (17.02 %)	104 (3.80 %)	
2	non	3414 (90.32 %)	2090 (86.47 %)	< 10^{-4}
	oui	366 (9.68 %)	327 (13.53 %)	
3	non	5060 (89.94 %)	444 (77.76 %)	< 10^{-4}
	oui	566 (10.06 %)	127 (22.24 %)	
4	non	5166 (90.25 %)	338 (71.46 %)	< 10^{-4}
	oui	558 (9.75 %)	135 (28.54 %)	

B.2 Distributions des variables PSR, BACA, CSO conditionnellement à l'indicatrice $D(1)$ et aux strates du SPG $\hat{p}(1, x)$

Catégorisons les SPG estimés $\hat{p}(1, x_i)$ ($i = 1, \dots, 6197$) à partir des quintiles de $\hat{p}(1, x)$.

En d'autres mots, nous définissons une nouvelle variable *strate* comme suit :

$$\begin{aligned} \text{strate} = 1 & \Leftrightarrow \hat{p}(1, x_i) \leq 0.1898985892, \\ \text{strate} = 2 & \Leftrightarrow 0.1898985892 < \hat{p}(1, x_i) \leq 0.3328173788, \\ \text{strate} = 3 & \Leftrightarrow 0.3328173788 < \hat{p}(1, x_i) \leq 0.4495111809, \\ \text{strate} = 4 & \Leftrightarrow 0.4495111809 < \hat{p}(1, x_i) \leq 0.8238310865, \\ \text{strate} = 5 & \Leftrightarrow \hat{p}(1, x_i) > 0.8238310865, \end{aligned}$$

où 0.1898985892, 0.3328173788, 0.4495111809, 0.8238310865 sont respectivement le 1^{er}, le 2^e, le 3^e et le 4^e quintiles de $\hat{p}(1, x)$.

Nous étudions maintenant les distributions des variables PSR, BACA, CSO conditionnellement aux strates définies par les quintiles de $\hat{p}(1, x)$ (i.e., conditionnellement à la variable *strate*) et aux valeurs de l'indicatrice $D(1)$ pour le traitement $T = 1$. Les résultats sont présentés dans les Tableaux B.4 - B.6.

Tableau B.4 Distribution de PSR conditionnellement à $D(1)$ et aux strates de $\hat{p}(1, x)$

<i>strate</i>	Niveau de la variable	$D(1) = 0$	$D(1) = 1$	Valeur- <i>p</i>
1	non	412 (36.36%)	33 (33.67 %)	0.60
	oui	721 (63.64 %)	65 (66.33 %)	
2	non	283 (31.41 %)	116 (33.05 %)	0.58
	oui	618 (68.59 %)	235 (66.95 %)	
3	non	298 (37.72 %)	176 (38.77 %)	0.71
	oui	492 (62.28 %)	278 (61.23 %)	
4	non	328 (73.05 %)	361 (47.63 %)	< 10 ⁻⁴
	oui	121 (26.95 %)	397 (52.37 %)	
5	non	125 (66.49 %)	680 (63.26 %)	0.40
	oui	63 (33.51 %)	395 (36.74 %)	
Test de Cochran-Mantel-Haenszel (global)				< 10 ⁻⁴

La dernière colonne du Tableau B.4 présente les valeurs- p du test sur l'homogénéité à l'intérieur de chaque strate et du test global de Cochran–Mantel–Haenszel sur l'indépendance conditionnelle (Agresti, 2012, p. 317). Nous voyons que, dans les strates 1, 2, 3, 5, les distributions de PSR sont homogènes à travers les niveaux de $D(1)$. Le test de Cochran–Mantel–Haenszel rejette toutefois au seuil $\alpha = 0.05$ l'hypothèse que, simultanément pour toutes les strates, la variable PSR est distribuée de façon homogène à travers les niveaux de $D(1)$.

Les analyses correspondantes pour les variables BACA et CSO sont présentées dans les Tableaux B.5 - B.6.

Tableau B.5 Distribution de BACA (doses par semaine) conditionnellement à $D(1)$ et aux strates de $\hat{r}(1, x)$

strate	Niveau de la variable	$D(1) = 0$	$D(1) = 1$	Valeur- p
1	0	95 (8.38 %)	0 (0 %)	$< 10^{-2}$
	$> 0 - 3$	188 (16.59 %)	21 (21.43 %)	
	> 3	850 (75.02 %)	77 (78.57 %)	
2	0	0 (0 %)	0 (0 %)	0.46
	$> 0 - 3$	311 (34.52 %)	129 (36.75 %)	
	> 3	590 (65.48 %)	222 63.25 %	
3	0	1 (0.13 %)	0 (0 %)	0.56
	$> 0 - 3$	548 (69.37 %)	328 (72.25 %)	
	> 3	241 (30.51 %)	126 (27.75 %)	
4	0	150 (33.41 %)	474 (62.53 %)	$< 10^{-4}$
	$> 0 - 3$	299 (66.59 %)	284 (37.47 %)	
	> 3	0 (0 %)	0 (0 %)	
5	0	188 (100 %)	1075 (100 %)	n/a
	$> 0 - 3$	0 (0 %)	0 (0 %)	
	> 3	0 (0 %)	0 (0 %)	
Test de Cochran–Mantel–Haenszel (global)				$< 10^{-4}$

Tableau B.6 Distribution de CSO conditionnellement à $D(1)$ et aux strates de $\hat{r}(1, x)$

<i>strate</i>	Niveau de la variable	$D(1) = 0$	$D(1) = 1$	Valeur- <i>p</i>
1	non	648 (57.19 %)	47 (47.96 %)	0.08
	oui	485 (42.81 %)	51 (52.04 %)	
2	non	822 (91.23 %)	329 (93.73 %)	0.14
	oui	79 (8.77 %)	22 (6.27 %)	
3	non	788 (99.75 %)	454 (100 %)	0.54
	oui	2 (0.25 %)	0 (0 %)	
4	non	426 (94.88 %)	727 (95.91 %)	0.40
	oui	23 (5.12 %)	31 (4.09 %)	
5	non	188 (100 %)	1075 (100 %)	n/a
	oui	0 (0 %)	0 (0 %)	
Test de Cochran–Mantel–Haenszel (global)				0.82

Le test de Cochran–Mantel–Haenszel ne rejette pas l'hypothèse que la variable CSO est distribuée de façon homogène à travers les niveaux de $D(1)$, mais rejette celle-ci au seuil $\alpha = 0.05$ pour les variables PSR et BACA.

B.3 Distributions des variables PSR, BACA, CSO conditionnellement à l'indicatrice $D(2)$ et aux strates du SPG $\hat{r}(2, x)$

Similairement, nous catégorisons les SPG estimés $\hat{r}(2, x_i)$ ($i = 1, \dots, 6197$) à partir des quintiles de $\hat{r}(2, x)$ en définissant la variable *strate* comme suit :

$$\begin{aligned}
 \text{strate} = 1 & \Leftrightarrow \hat{r}(2, x_i) \leq 0.1570388531, \\
 \text{strate} = 2 & \Leftrightarrow 0.1570388531 < \hat{r}(2, x_i) \leq 0.4013275535, \\
 \text{strate} = 3 & \Leftrightarrow 0.4013275535 < \hat{r}(2, x_i) \leq 0.473285312, \\
 \text{strate} = 4 & \Leftrightarrow 0.473285312 < \hat{r}(2, x_i) \leq 0.5508176153, \\
 \text{strate} = 5 & \Leftrightarrow \hat{r}(2, x_i) > 0.5508176153,
 \end{aligned}$$

où 0.1570388531, 0.4013275535, 0.473285312, 0.5508176153 sont respectivement le 1^{er}, le 2^e, le 3^e et le 4^e quintiles de $\hat{r}(2, x)$.

Les distributions des variables PSR, BACA, CSO conditionnellement aux strates de $\hat{r}(2, x)$ et aux niveaux de l'indicatrice $D(2)$ sont présentées dans les Tableaux B.7 - B.9, ainsi que les valeurs- p des tests sur l'homogénéité.

Le test de Cochran–Mantel–Haenszel ne rejette pas, globalement, l'hypothèse que la variable PSR est distribuée de façon homogène à travers les niveaux de $D(2)$, mais rejette celle-ci au seuil $\alpha = 0.05$ pour les variables BACA et CSO.

Tableau B.7 Distribution de PSR conditionnellement à $D(2)$ et aux strates de $\hat{r}(2, x)$

<i>strate</i>	Niveau de la variable	$D(2) = 0$	$D(2) = 1$	Valeur- p
1	non	688 (70.85 %)	113 (75.33 %)	0.26
	oui	283 (29.15 %)	37 (24.67 %)	
2	non	261 (24.95 %)	113 (36.33 %)	< 10^{-4}
	oui	785 (75.05 %)	198 (63.67 %)	
3	non	306 (43.47 %)	251 (46.83 %)	0.24
	oui	398 (56.53 %)	285 (53.17 %)	
4	non	335 (57.07 %)	344 (53.00 %)	0.15
	oui	252 (42.93 %)	305 (47.00 %)	
5	non	174 (36.86 %)	227 (29.44 %)	< 10^{-2}
	oui	298 (63.14 %)	544 (70.56 %)	
Test de Cochran–Mantel–Haenszel (global)				0.60

Tableau B.8 Distribution de BACA (doses par semaine) conditionnellement à $D(2)$ et aux strates de $\hat{r}(2, x)$

<i>strate</i>	Niveau de la variable	$D(2) = 0$	$D(2) = 1$	Valeur- <i>p</i>
1	0	755 (77.75 %)	113 (75.33 %)	0.53
	> 0 - 3	0 (0 %)	0 (0 %)	
	> 3	216 (22.25 %)	37 (24.67 %)	
2	0	817 (78.11 %)	198 (63.67 %)	< 10 ⁻⁴
	> 0 - 3	0 (0 %)	0 (0 %)	
	> 3	229 (21.89 %)	113 (36.33 %)	
3	0	5 (0.71 %)	8 (1.49 %)	0.31
	> 0 - 3	20 (2.84 %)	19 (3.54 %)	
	> 3	679 (96.45 %)	509 (94.96 %)	
4	0	3 (0.51 %)	12 (1.85 %)	0.02
	> 0 - 3	427 (72.74 %)	492 (75.81 %)	
	> 3	157 (26.75 %)	145 (22.34 %)	
5	0	33 (6.99 %)	39 (5.06 %)	0.13
	> 0 - 3	428 (90.68 %)	722 (93.64 %)	
	> 3	11 (2.33 %)	10 (1.30 %)	
Test de Cochran–Mantel–Haenszel (global)				< 10 ⁻³

Tableau B.9 Distribution de CSO conditionnellement à $D(2)$ et aux strates de $\hat{r}(2, x)$

<i>strate</i>	Niveau de la variable	$D(2) = 0$	$D(2) = 1$	Valeur- <i>p</i>
1	non	871 (89.70 %)	135 (90.00%)	0.91
	oui	100 (10.30 %)	15 (10.00 %)	
2	non	990 (94.65 %)	274 (88.10 %)	< 10 ⁻⁴
	oui	56 (5.35 %)	37 (11.90 %)	
3	non	638 (90.63 %)	477 (88.99 %)	0.34
	oui	66 (9.38 %)	59 (11.01 %)	
4	non	510 (86.88 %)	590 (90.91 %)	0.02
	oui	77 (13.12 %)	59 (9.09 %)	
5	non	405 (85.81 %)	614 (79.64 %)	< 10 ⁻²
	oui	67 (14.19 %)	157 (20.36 %)	
Test de Cochran–Mantel–Haenszel (global)				0.02

B.4 Distributions des variables PSR, BACA, CSO conditionnellement à l'indicatrice $D(3)$ et aux strates du SPG $\hat{r}(3, x)$

Définissons la variable *strate* comme suit :

$$\begin{aligned} \text{strate} = 1 & \Leftrightarrow \hat{r}(3, x_i) \leq 0.0091644359, \\ \text{strate} = 2 & \Leftrightarrow 0.0091644359 < \hat{r}(3, x_i) \leq 0.0250271069, \\ \text{strate} = 3 & \Leftrightarrow 0.0250271069 < \hat{r}(3, x_i) \leq 0.046702229, \\ \text{strate} = 4 & \Leftrightarrow 0.046702229 < \hat{r}(3, x_i) \leq 0.1829298273, \\ \text{strate} = 5 & \Leftrightarrow \hat{r}(3, x_i) > 0.1829298273, \end{aligned}$$

où 0.0091644359, 0.0250271069, 0.046702229, 0.1829298273 sont respectivement le 1^{er}, le 2^e, le 3^e et le 4^e quintiles de $\hat{r}(3, x)$.

Les distributions des variables PSR, BACA, CSO conditionnellement aux strates de $\hat{r}(3, x)$ et aux valeurs de l'indicatrice $D(3)$ sont présentées dans les Tableaux B.10 - B.12, ainsi que les valeurs-*p* des tests sur l'homogénéité.

Tableau B.10 Distribution de PSR conditionnellement à $D(3)$ et aux strates de $\hat{r}(3, x)$

<i>strate</i>	Niveau de la variable	$D(3) = 0$	$D(3) = 1$	Valeur- <i>p</i>
1	non	738 (55.20 %)	8 (66.67 %)	0.43
	oui	599 (44.80 %)	4 (33.33 %)	
2	non	719 (64.54 %)	12 (80.00 %)	0.21
	oui	395 (35.46 %)	3 (20.00 %)	
3	non	312 (25.81 %)	11 (32.35 %)	0.39
	oui	897 (74.19 %)	23 (67.65 %)	
4	non	453 (43.43 %)	85 (43.37 %)	0.99
	oui	590 (56.57 %)	111 (56.63 %)	
5	non	357 (38.68 %)	117 (37.26 %)	0.66
	oui	566 (61.32%)	197 (62.74 %)	
Test de Cochran–Mantel–Haenszel (global)				0.82

Tableau B.11 Distribution de BACA (doses par semaine) conditionnellement à $D(3)$ et aux strates de $\hat{r}(3, x)$

<i>strate</i>	Niveau de la variable	$D(3) = 0$	$D(3) = 1$	Valeur- p
1	0	755 (77.75 %)	113 (75.33 %)	0.57
	> 0 - 3	0 (0 %)	0 (0 %)	
	> 3	216 (22.25 %)	37 (24.67 %)	
2	0	817 (78.11 %)	198 (63.67 %)	< 10 ⁻⁴
	> 0 - 3	0 (0 %)	0 (0 %)	
	> 3	229 (21.89 %)	113 (36.33 %)	
3	0	5 (0.71 %)	8 (1.49 %)	0.31
	> 0 - 3	20 (2.84 %)	19 (3.54 %)	
	> 3	679 (96.45 %)	509 (94.96 %)	
4	0	3 (0.51 %)	12 (1.85 %)	0.02
	> 0 - 3	427 (72.74 %)	492 (75.81 %)	
	> 3	157 (26.75 %)	145 (22.34 %)	
5	0	33 (6.99 %)	39 (5.06 %)	0.13
	> 0 - 3	428 (90.68 %)	722 (93.64 %)	
	> 3	11 (2.33 %)	10 (1.30 %)	
Test de Cochran–Mantel–Haenszel (global)				< 10 ⁻³

Tableau B.12 Distribution de CSO conditionnellement à $D(3)$ et aux strates de $\hat{r}(3, x)$

<i>strate</i>	Niveau de la variable	$D(3) = 0$	$D(3) = 1$	Valeur- p
1	non	1337 (100 %)	12 (100 %)	n/a
	oui	0 (0 %)	0 (0 %)	
2	non	1083 (97.22 %)	15 (100 %)	1
	oui	31 (2.78 %)	0 (0 %)	
3	non	1089 (90.07 %)	31 (91.18 %)	1
	oui	120 (9.93 %)	3 (8.82 %)	
4	non	946 (90.70 %)	187 (95.41 %)	0.03
	oui	97 (9.30 %)	9 (4.59 %)	
5	non	605 (65.55 %)	199 (63.38 %)	0.49
	oui	318 (34.45 %)	115 (36.62 %)	
Test de Cochran–Mantel–Haenszel (global)				0.68

Le test de Cochran–Mantel–Haenszel ne rejette pas les hypothèses que les variables PSR et CSO sont distribuées de façon homogène à travers les niveaux de $D(3)$, mais rejette celle-ci au seuil $\alpha = 0.05$ pour la variable BACA.

B.5 Distributions des variables PSR, BACA, CSO conditionnellement à l'indicatrice $D(4)$ et aux strates du SPG $\hat{r}(4, x)$

Finalement, nous catégorisons les SPG estimés $\hat{r}(4, x_i)$ ($i = 1, \dots, 6197$) à partir des quantiles de $\hat{r}(4, x)$ en définissant la variable *strate* comme suit :

$$\begin{aligned} \text{strate} = 1 & \Leftrightarrow \hat{r}(4, x_i) \leq 0.003627682, \\ \text{strate} = 2 & \Leftrightarrow 0.003627682 < \hat{r}(4, x_i) \leq 0.0069266113, \\ \text{strate} = 3 & \Leftrightarrow 0.0069266113 < \hat{r}(4, x_i) \leq 0.0168518137, \\ \text{strate} = 4 & \Leftrightarrow 0.0168518137 < \hat{r}(4, x_i) \leq 0.1214074011, \\ \text{strate} = 5 & \Leftrightarrow \hat{r}(4, x_i) > 0.1214074011, \end{aligned}$$

où 0.003627682, 0.0069266113, 0.0168518137, 0.1214074011 sont respectivement le 1^{er}, le 2^e, le 3^e et le 4^e quintiles de $\hat{r}(4, x)$.

Les distributions des variables PSR, BACA, CSO conditionnellement aux strates de $\hat{r}(4, x)$ et aux niveaux de l'indicatrice $D(4)$ sont présentées dans les Tableaux B.13 - B.15, ainsi que les valeurs- p des tests sur l'homogénéité.

Le test de Cochran–Mantel–Haenszel ne rejette pas au seuil $\alpha = 0.05$ les hypothèses que les variables PSR, BACA et CSO sont distribuées de façon homogène à travers les niveaux de $D(4)$.

Tableau B.13 Distribution de PSR conditionnellement à $D(4)$ et aux strates de $\hat{r}(4, x)$

strate	Niveau de la variable	$D(4) = 0$	$D(4) = 1$	Valeur- p
1	non	701 (56.40 %)	0 (0 %)	n/a
	oui	542 (43.60 %)	0 (0 %)	
2	non	811 (60.03 %)	5 (100 %)	0.16
	oui	540 (39.97 %)	0 (0 %)	
3	non	287 (25.76 %)	3 (50.00 %)	0.18
	oui	827 (74.24 %)	3 (50.00 %)	
4	non	545 (47.81 %)	42 (37.50 %)	0.04
	oui	595 (52.19 %)	70 (62.50 %)	
5	non	303 (34.59 %)	115 (32.86 %)	0.56
	oui	573 (65.41 %)	235 (67.14 %)	
Test de Cochran–Mantel–Haenszel (global)				0.21

Tableau B.14 Distribution de BACA (doses par semaine) conditionnellement à $D(4)$ et aux strates de $\hat{r}(4, x)$

strate	Niveau de la variable	$D(4) = 0$	$D(4) = 1$	Valeur- p
1	0	1337 (100 %)	12 (100 %)	n/a
	> 0 - 3	0 (0 %)	0 (0 %)	
	> 3	0 (0 %)	0 (0 %)	
2	0	493 (44.25 %)	8 (53.33 %)	10^{-3}
	> 0 - 3	64 (55.75 %)	7 (46.67 %)	
	> 3	0 (0 %)	0 (0 %)	
3	0	34 (2.81 %)	1 (2.94 %)	1
	> 0 - 3	1175 (97.19 %)	33 (97.06 %)	
	> 3	0 (0 %)	0 (0 %)	
4	0	26 (2.49 %)	6 (3.06 %)	0.06
	> 0 - 3	189 (18.12 %)	22 (11.22 %)	
	> 3	828 (79.39 %)	168 (85.71 %)	
5	0	71 (8.11 %)	24 (6.86 %)	0.38
	> 0 - 3	46 (5.25 %)	13 (3.71 %)	
	> 3	759 (86.64 %)	313 (89.43 %)	
Test de Cochran–Mantel–Haenszel (global)				0.06

Tableau B.15 Distribution de CSO conditionnellement à $D(4)$ et aux strates de $\hat{r}(4, x)$

<i>strate</i>	Niveau de la variable	$D(4) = 0$	$D(4) = 1$	Valeur- p
1	non	1243	0	n/a
	oui	0	0	
2	non	1338 (99.04 %)	5 (100 %)	1
	oui	13 (0.96 %)	0 (0 %)	
3	non	956 (85.82 %)	5 (83.33 %)	0.60
	oui	158 (14.18 %)	1 (16.67 %)	
4	non	1031 (90.44 %)	107 (95.54 %)	0.07
	oui	109 (9.56 %)	5 (4.46 %)	
5	non	598 (68.26 %)	221 (63.14 %)	0.09
	oui	278 (31.74 %)	129 (36.86 %)	
Test de Cochran–Mantel–Haenszel (global)				0.34

BIBLIOGRAPHIE

- Agresti, A. (2012). *Categorical data analysis* (3^e éd.). New Jersey, Hoboken : John Wiley & Sons.
- Albert, A. et Anderson, J.A. (1984). On the existence of maximum likelihood estimates in logistic regression models. *Biometrika*, 71(1), 1-10.
- Allison, P.D. (2008). Convergence failures in logistic regression. *SAS Global Forum 2008*, Récupéré de <http://www2.sas.com/proceedings/forum2008/360-2008.pdf>
- Allison, P.D. (2012). *Logistic regression using SAS: Theory and application*. (2^e éd.). Cary, NC : SAS Institute Inc.
- Austin, P.C. (2011). An introduction to propensity score methods for reducing the effects of confounding in observational studies. *Multivariate Behavioral Research*, 46(3), 399-424.
- Breton, M.C., Beauchesne, M.F., Lemiere, C., Rey, E., Forget, A. et Blais, L. (2009). Risk of perinatal mortality associated with asthma during pregnancy. *Thorax*, 64(2), 101-106.
- Brookhart, M.A., Schneeweiss, S., Rothman, K.J., Glynn, R.J., Avorn, J. et Sturmer, T. (2006). Variable selection for propensity score models. *American Journal of Epidemiology*, 163(12), 1149-1156.
- Cheng, S. et Long, J.S. (2007). Testing for IIA in the multinomial logit model. *Sociological Methods & Research*, 35(4), 583-600.
- Cochran, W.G. (1965). The planning of observational studies of human populations. *Journal of the Royal Statistical Society. Series A (General)*, 128(2), 234-266.

- Cossette, B. (2014). *Utilisation de médicaments pour le traitement de l'asthme durant la grossesse et impact sur les issues périnatales*. (Thèse de doctorat non publiée). Université de Montréal.
- Cossette, B., Forget, A., Beauchesne, M.F., Rey, E., Lemiere, C., Larivee, P., Battista, M.C. et Blais, L. (2013). Impact of maternal use of asthma-controller therapy on perinatal outcomes. *Thorax*, 68(8), 724-730.
- Dehejia, R.H. et Wahba, S. (2002). Propensity score-matching methods for nonexperimental causal studies. *Review of Economics and Statistics*, 84(1), 151-161.
- Efron, B. (1992). Six questions raised by the bootstrap. Dans LePage, R. et Billard, L. (dir.), *Exploring the limits of bootstrap* (p. 99-126). New York : John Wiley & Sons.
- Efron, B. et Tibshirani, R.J. (1993). *An introduction to the bootstrap*. New York : Chapman and Hall.
- Feng, P., Zhou, X.H., Zou, Q.M., Fan, M.Y. et Li, X.S. (2012). Generalized propensity score for estimating the average treatment effect of multiple treatments. *Statistics in Medicine*, 31(7), 681-697.
- Greenland, S. et Brumback, B. (2002). An overview of relations among causal modelling methods. *International Journal of Epidemiology*, 31(5), 1030-1037.
- Gregersen, T.L. et Ulrik, C.S. (2013). Safety of bronchodilators and corticosteroids for asthma during pregnancy: what we know and what we need to do better. *Journal of Asthma and Allergy*, 6, 117-125.
- Hernán, M.A. (2004). A definition of causal effect for epidemiological research. *Journal of Epidemiology and Community Health*, 58(4), 265-271.
- Hernán, M.A., Hernandez-Diaz, S., Werler, M.M. et Mitchell, A.A. (2002). Causal knowledge as a prerequisite for confounding evaluation: an application to birth defects epidemiology. *American Journal of Epidemiology*, 155(2), 176-184.

- Hirano, K. et Imbens, G.W. (2001). Estimation of causal effects using propensity score weighting: An application to data on right heart catheterization. *Health Services and Outcomes Research Methodology*, 2(3-4), 259-278.
- Hirano, K. et Imbens, G.W. (2004). The propensity score with continuous treatment. Dans Gelman, A. et Meng, X. (dir.), *Applied bayesian modeling and causal inference from incomplete data. Perspectives: an essential journey with Donald Rubin's statistical family* (p. 73-84). Chichester, UK : John Wiley & Sons.
- Höfler, M. (2005). Causal inference based on counterfactuals. *BMC Medical Research Methodology*, 5, 28.
- Holland, P.W. (1986). Statistics and causal inference. *Journal of the American Statistical Association*, 81(396), 945-960.
- Huang, I.C., Frangakis, C., Dominici, F., Diette, G.B. et Wu, A.W. (2005). Application of a propensity score approach for risk adjustment in profiling multiple physician groups on asthma care. *Health Services Research*, 40(1), 253-278.
- Imai, K. et Van Dyk, D.A. (2004). Causal inference with general treatment regimes. *Journal of the American Statistical Association*, 99(467), 854-866.
- Imbens, G.W. (2000). The role of the propensity score in estimating dose-response functions. *Biometrika*, 87(3), 706-710.
- Imbens, G.W. (2004). Nonparametric estimation of average treatment effects under exogeneity: A review. *Review of Economics and Statistics*, 86(1), 4-29.
- Jordan, K.L. (2012). Juvenile transfer and recidivism: a propensity score matching approach. *Journal of Crime and Justice*, 35(1), 53-67.
- Kluve, J., Schneider, H., Uhlenborff, A. et Zhao, Z. (2012). Evaluating continuous training programmes by using the generalized propensity score. *Journal of the Royal Statistical Society: Series A (Statistics in Society)*, 175(2), 587-617.

- Kramer, M.S., Platt, R.W., Wen, S.W., Joseph, K.S., Allen, A., Abrahamowicz, M., Blondel, B. et Breart, G. (2001). A new and improved population-based Canadian reference for birth weight for gestational age. *Pediatrics*, 108(2), E35.
- Kwon, H.L., Triche, E.W., Belanger, K. et Bracken, M.B. (2006). The epidemiology of asthma during pregnancy: prevalence, diagnosis, and symptoms. *Immunology and Allergy Clinics of North America*, 26(1), 29-62.
- Lechner, M. (2001). Identification and estimation of causal effects of multiple treatments under the conditional independence assumption. Dans *Econometric Evaluation of Labour Market Policies* (p. 43-58). Heidelberg : Physica.
- Lefebvre, G., Atherton, J. et Talbot, D. (2014). The effect of the prior distribution in the Bayesian Adjustment for Confounding algorithm. *Computational Statistics & Data Analysis*, 70(0), 227-240.
- Lefebvre, G., Delaney, J.A. et McClelland, R.L. (2014). Extending the Bayesian Adjustment for Confounding algorithm to binary treatment covariates to estimate the effect of smoking on carotid intima-media thickness: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Statistics in Medicine*, 33(16), 2797-2813.
- Lunceford, J.K. et Davidian, M. (2004). Stratification and weighting via the propensity score in estimation of causal treatment effects: a comparative study. *Statistics in Medicine*, 23(19), 2937-2960.
- McCullagh, P. (1980). Regression models for ordinal data. *Journal of the Royal Statistical Society. Series B (Methodological)*, 109-142.
- Montgomery, D.C., Peck, E.A. et Vining, G.G. (2012). *Introduction to linear regression analysis*. (5^e éd.). New Jersey, Hoboken : John Wiley & Sons.
- Murphy, V.E. et Gibson, P.G. (2011). Asthma in pregnancy. *Clinics in Chest Medicine*, 32(1), 93-110.
- Rosenbaum, P.R. et Rubin, D.B. (1983). The central role of the propensity score in observational studies for causal effects. *Biometrika*, 70(1), 41-55.

- Ross, S.M. (2009). *Initiation aux probabilités*. (traduction de la 7^e éd.). Lausanne : Presses polytechniques et universitaires romandes.
- Rubin, D.B. et Thomas, N. (1996). Matching using estimated propensity scores: relating theory to practice. *Biometrics*, 249-264.
- SAS Institute Inc. (2013). SAS® (Version 9.4) [Logiciel]. Cary, North Carolina: SAS Institute.
- SAS Notes. [s.d.]. What do messages about separation (complete or quasi-complete) mean, and how can I fix the problem?
Récupéré de <http://support.sas.com/kb/22/599.html>
- Spreeuwenberg, M.D., Bartak, A., Croon, M.A., Hageraars, J.A., Busschbach, J.J., Andrea, H., Twisk, J. et Stijnen, T. (2010). The multiple propensity score as control for bias in the comparison of more than two treatment arms: an introduction from a case study in mental health. *Medical Care*, 48(2), 166-174.
- Stürmer, T., Joshi, M., Glynn, R.J., Avorn, J., Rothman, K.J. et Schneeweiss, S. (2006). A review of the application of propensity score methods yielded increasing use, advantages in specific settings, but not substantially different estimates compared with conventional multivariable methods. *Journal of Clinical Epidemiology*, 59(5), 437-447.
- Tchernis, R., Horvitz-Lennon, M. et Normand, S.L. (2005). On the use of discrete choice models for causal inference. *Statistics in Medicine*, 24(14), 2197-2212.
- Wang, C., Parmigiani, G. et Dominici, F. (2012). Bayesian effect estimation accounting for adjustment uncertainty. *Biometrics*, 68(3), 661-671.
- Wang, J., Donnan, P.T., Steinke, D. et MacDonald, T.M. (2001). The multiple propensity score for analysis of dose-response relationships in drug safety studies. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 10(2), 105-111.
- Williamson, E., Morley, R., Lucas, A. et Carpenter, J. (2012). Propensity scores: from naive enthusiasm to intuitive understanding. *Statistical Methods in Medical Research*, 21(3), 273-293.

Yanovitzky, I., Zanutto, E. et Hornik, R. (2005). Estimating causal effects of public health education campaigns using propensity score methodology. *Evaluation and Program Planning*, 28(2), 209-220.